Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. A. Bohle)
Abteilung für submikroskopische Pathologie und Neuropathologie
(Leiter: Prof. Dr. W. Schlote)

ORTHOCHROMATISCHE LEUKODYSTROPHIE MIT VIRUSVERDÄCHTIGEN PARTIKELN:

Mitteilung von 4 Fällen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Helmut Birsner
aus Goslar/Harz

1978

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. A. Bohle)
Abteilung für submikroskopische Pathologie und Neuropathologie
(Leiter: Prof. Dr. W. Schlote)

ORTHOCHROMATISCHE LEUKODYSTROPHIE MIT VIRUSVERDÄCHTIGEN PARTIKELN:

Mitteilung von 4 Fällen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Helmut Birsner
aus Goslar/Harz

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. H. J. Mallach

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Schlote

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	S. 1
Falldarstellung	S. 4
Fall Nr. 1	S. 5
Fall Nr. 2	S. 16
Fall Nr. 3	S. 26
Fall Nr. 4	S. 35
Diskussion	S. 46
Zusammenfassung	S. 54
Literaturverzeichnis	S. 55

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523714_0038

Einleitung

Die orthochromatische Leukodystrophien werden nach PEIFFER (1962, 1970) folgendermaßen klassifiziert:

a) einfacher leukodystrophischer Typ
   Dieser wird zunächst wiederum in den infantilen und den adulten Typ aufgeteilt und zweitens in die orthochromatische Leukodystrophie mit pigmentierten Gliazellen, die ebenfalls in einen infantilen und einen adulten Typ aufgegliedert wird.

b) Pelizaeus - Merzbacher - Gruppe
   PMD Varianten
   Loewenberg Hill Typ
   Pelizaeus-Merzbacher Typ
   Seitelberger Typ

c) Weiterhin werden die orthochromatischen Leukodystrophien in die sog. K o m b i n i e r t e n F o r m e n aufgeteilt:
   Endokrine Varianten
   Kombination mit muskulärer Dystrophie
   Normans Typ mit Pachygyrie
   Phakomatöser Typ

d) Es wird dann noch eingeteilt in die sog. symptomatischen Formen:
   Enzymopathie des Aminosäurenstoffwechsels
   Leighsche Erkrankung
   Wolmansche Erkrankung und andere Lipoidosen
   Chokaynesche Erkrankung
   Vasculäre Form
   Traumatische Form

Zu den orthochromatischen Leukodystrophien wird im allgemeinen auch die entzündliche diffuse Sklerose = Morbus Schilder gerechnet. Die

Schildersche Erkrankung kann in Kombination mit einer Nebenniereninsuffizienz auftreten und wird dann Adrenoleukodystrophie genannt. Diese Erkrankung wurde in der Literatur von mehreren Autoren (SIMMERLING und CREUTZFELD 1921, BRUN und VOIGT 1960, CROME und ZAPELLA 1963, ULRICH und ISLER 1971) beschrieben. Insgesamt wurden bisher über 30 Fälle dieses Krankheitstypus veröffentlicht. Es handelt sich um eine autosomal - rezessiv - vererbliche Erkrankung. Bei der mikroskopisch-anatomischen Untersuchung sind die Markscheiden demyelinisiert, es finden sich fettbeladene Makrophagen, Astrocytenproliferation und perivasculäre Lymphocyteninfiltrationen. Insgesamt ein histologischer Befund, der der Schilderschen Erkrankung entspricht. Elektronenmikroskopisch wurden hier lamelläre Organellen unbekannter Ätiologie gefunden. Es ließen sich keine Viruspartikel nachweisen. Biochemisch relevante Veränderungen waren nicht zu finden. Ätiologisch wurden angeborene Enzymdefekte als Ursache angeführt (AGUILAR et al. 1965), während FORSYTH et al. 1971 die Möglichkeit einer autoimmunologischen Störung als einen der ätiologischen Faktoren für die Adrenoleukodystrophie in Betracht zogen. POWERS und SCHAUMBERG gelangten 1974 zu der Ansicht, daß die Krankheit durch einen primär adrenolytischen Prozeß, der durch einen noch unbekannten Enzymdefekt bedingt ist, verursacht ist. Die Symptome der Nebenniereninsuffizienz kommen gewöhnlich 3 Jahre vor den neurologischen Symptomen zum Ausbruch.

Zu dieser Gruppe der diffusen entzündlichen Sklerosen zählen auch die hier von uns mitgeteilten Fälle. 1966 untersuchten BOUTEILLE et al. das Hirnbiopsiematerial eines an Schilder'scher Erkrankung verstorbenen Patienten elektronenmikroskopisch und fanden Partikel im Cytoplasma von Astrocyten, wobei diese Autoren vermuteten, daß es sich um Viruspartikel handeln könnte, wie auch MUSSELIN et al. (1966).
Im Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen wurden im Hirnbiopsiematerial von vier an der gleichen Krankheit Verstorbenen im Rah-

men elektronenmikroskopischer Untersuchungen ebenfalls zahlreiche Gliazellkerne, die mit kleinen virusähnlichen Partikeln ausgefüllt sind, gefunden (Untersucher: Prof. Dr. W. Schlote).
Die nun folgende Fallbeschreibung befaßt sich mit dem Schicksal dieser vier Patienten, wobei der Verlauf und die verschiedenen Untersuchungsergebnisse dargestellt werden.

Falldarstellung

Es sollen nun die einzelnen Fälle nach wesentlichen Gesichtspunkten gegliedert dargestellt werden.

Von Interesse sind:

1. Vorgeschichte
2. Aufnahmebefund
3. Laborbefunde
3a. Biochemische Untersuchungsbefunde
4. Verlauf
5. Makroskopischer Obduktionsbefund der Körpersektion und pathologisch-anatomische Diagnose
6. Mikroskopischer Obduktionsbefund der Hirnsektion und pathologisch-anatomische Diagnose
7. Ergebnis der histologischen Hirngewebsuntersuchung
8. Ergebnis der elektronenmikroskopischen Untersuchung

Fall Nr. 1: Heinrich H. geb.: 7.2.1956
verst.: 9.2.1969 (ES 145/69)

1. Vorgeschichte:

Angeblich im Alter von 14 Tagen Grippe. Im ersten Lebensjahr häufig gefiebert, einmal Fieberkrämpfe. Dann normale Entwicklung.
Ab dem 9. Lebensjahr motorische Unruhe und Nachlassen der schulischen Leistungen. Der Junge wurde teilnahmslos und abgestumpft gegenüber seiner Umgebung. Er sollte von der Volksschule in die Hilfsschule kommen. Im Februar 1968, also im 12. Lebensjahr, erkrankte er an Mumps. Danach ständiger Rückgang der körperlichen und seelischen Leistungskraft. Ab April 1968 Anfälle, z.T. tonisch-klonisch mit kurzer Bewußtlosigkeit. Die Anfälle traten meist in Serien auf. Am 19.8.1968 blieb eine Parese des rechten Armes zurück, in den folgenden Wochen entwickelte sich langsam eine Parese des rechten Beines. Am 20.7.1968 nach einer erneuten Krampfserie 12-stündige Bewußtlosigkeit. Nach Wiedererwachen keine sprachlichen Äußerungen mehr, Zwangshaltung des Kopfes nach links mit Blickparese nach links.

2. Aufnahmebefund:

Aufnahme in Weißenau am 23.7.1968:
12-jähriger Patient, der nicht ansprechbar ist. Rechtsseitige Hemiparese mit positiven Pyramidenbahnzeichen und Zeichen gesteigerter Eigenreflexe. Im EEG linkstemporal gelegener Deltafokus bei schweren Allgemeinveränderungen. Das Echoencephalogramm erbrachte eine Verschiebung des Mittelechos um 3-4 mm nach rechts. Das Carotisangiogramm war unauffällig, ebenso das lumbale Luftencephalogramm.

3. Laborbefunde:

Die Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis lagen alle im Normbereich.

Die Komplementbindungsreaktion auf Mumps-Antigen zeigte einen geringfügig erhöhten Titer.

3a. Biochemische Untersuchungsergebnisse:

Von H.U. Benz, Mitarbeiter am Hirnforschungsinstitut der Universität Tübingen, wurde das Hirngewebe der Verstorbenen Heinrich H. und Anneliese E. biochemisch untersucht und dabei folgendes gefunden: Die Bestimmung der Sphingolipide erfolgte nach dem Mikroverfahren von JATZKEWITZ. Die Ganglioside wurden nur qualitativ dünnschichtchromatographisch aufgetrennt, um eine Gangliosidose auszuschließen. Auf eine quantitative Bestimmung der Ganglioside wurde verzichtet, da nach SUZUKI in formalinfixiertem Material alle Multisialganglioside zu Monosialgangliosiden abgebaut werden. Die Formalinfixierung hat auf die übrigen Sphingolipide außer auf die Glycerophosphatide, bei denen Fettsäuren abgebaut werden, keinen Einfluß. Die Ergebnisse der Lipidanalyse sehen wir in folgender Tabelle:

Sphingolipide und Cholesterin des Gesamtlipidextraktes von formalinfixierten menschlichen Gehirnen (ein Normalfall A und zwei Fälle von entzündlicher diffuser Sklerose B, C). Angaben in Prozent der Gesamtlipide.

	A	B	C
Cholesterinester		+	+
Cholesterin	20,0	18,7	17,5
Cerebroside v. Kerasintyp	6,4	4,2	3,3
Cerebroside v. Cerebrontyp	8,2	3,0	4,4
Cerebrosidsulfatide v. Kerasintyp	3,0	1,3	1,3
Cerebrosidsulfatide v. Cerebrontyp	2,1	1,0	0,8
C_{24}-Sphingomyelin	5,2	1,7	2,1
C_{18}-Sphingomyelin	3,1	5,7	5,5

A = Normalfall, B = Pat. Anneliese E. (Fall 3) und C = Pat. Heinrich H. (Fall 1).

Es findet sich in beiden Fällen bei entzündlicher diffuser Sklerose im Verhältnis zum Normalfall eine Vermehrung der Cholesterinester. Beide Fraktionen der Cerebroside sind vermindert, ebenso die der entsprechenden Cerebrosidsulfatide. Weiterhin findet sich eine deutliche Verminderung des C_{24}-Sphingomyelins, während es sich bei der Zunahme des C_{18}-Sphingomyelins nur um eine scheinbare Vermehrung handelt. Bei der Gangliosidauftrennung findet sich kein Hinweis für eine Gangliosidose. Abschließend muß gesagt werden, daß die biochemischen Veränderungen nur für einen unspezifischen Markabbauprozeß sprechen und kein Anhalt für eine Speichererkrankung bzw. Enzymopathie zu finden war.

4. Verlauf:

Aufnahme am 23.7.68 in Weissenau.
Kurz nach der Aufnahme ereigneten sich mehrere generalisierte Anfälle. Unter dehydrierender Infusionsbehandlung und Luminal stellte sich eine gewisse Besserung ein, das Bewußtsein hellte sich auf und der Junge kam Aufforderungen nach. Eine sprachliche Verständigung war nicht möglich. Unter dem Verdacht eines Hirntumors Verlegung in die Neurochirurgie nach Freiburg am 25.7.. Die differentialdiagnostische Erwägung einer Leukencephalitis wurde fallengelassen, da es sich bei der Bewegungsunruhe offensichtlich nicht um extrapyramidal-motorische Hyperkinesien gehandelt hat und die EEG-Befunde und der Liquorbefund dagegen sprachen.
Die am 26.7.68 durchgeführte lumbale Luftencephalographie ergab lediglich einen Anhalt für eine fragliche tiefliegende Raumforderung li. ohne exakte lokalisatorische Begrenzung. Deshalb wurde zunächst auf einen neurochirurgischen Eingriff verzichtet und eine antikonvulsive Prophylaxe mit 2 x 0,1 g Phenylaethylbarbitursäure und eine antibiotische Therapie mit 1,5 g/die Chloramphenicol über 10 Tage durchgeführt. Danach kam es zu einer zunehmenden Aufklarung des Patienten, Besse-

rung der Aphasie und eine Sprachschulung war möglich. Komplementbindungsreaktionen auf Coxackie-, Echo- und Adenoviren waren negativ; geringfügig war nur die Komplementbindungsreaktion mit Mumps-Antigen.

Am 26.8.68 Rückverlegung nach Weissenau. Die Besserung hielt dann etwa 3 Monate an.

Dann traten zu der seit Beginn bestehenden Hemiparese wieder eine Zwangshaltung des Kopfes nach links und eine Blickparese nach rechts auf. Sprachliche Äußerungen waren für den bedauernswerten Buben nicht mehr möglich.

Im Liquor cerebrospinalis fanden sich eine Zellerhöhung von 30/3 Zellen sowie eine Vermehrung der Albumine und Globuline um das 4-fache.

Erneute Verlegung nach Freiburg im Dezember 68. Wegen des Verdachts auf einen Hirntumor wurde eine Probetrepanation durchgeführt (am 14.1.69).

Es fand sich ein großer, praktisch das ganze Marklager infiltrierender zäher Tumor, wobei chirurgischerseits der Verdacht ausgesprochen wurde, daß es sich um eine Umwandlung des Hirngewebes und nicht um Tumorwachstum handeln könnte.

Die histologische Untersuchung von entnommenem Resektionsmaterial durch den Neuropathologen Herrn Prof. Nötzel in Freiburg ergab folgende Diagnose: Speichererkrankung in Richtung einer Krabbe'schen Erkrankung (subakute Form nach Scholz).

Tumorgewebe wurde keines gefunden.

Postoperativ verschlechterte sich der Zustand des Patienten zusehends. Er wurde als Pflegefall nach Weissenau zurückverlegt und verstarb am 9.2.1969 an einer eitrigen Bronchitis mit bronchopneumonischen Herden.

5. Makroskopischer Obduktionsbefund der Körpersektion und pathologisch-anatomische Diagnose:

Eitrige Bronchitis und Bronchiolitis mit bronchopneumonischen Herden

in beiden Lungen, besonders im Unterlappen mit geringfügiger reaktiver Pleuritis über den Dorsalflächen desselben. Mäßiges Lungenödem. Vereinzelte unspezifische miliare Granulome in der Leber. Lipoidentspeicherung der Nebennierenrinde.
Fibrose der Testikel und ihrer Häute (Zustand nach abgelaufener Orchitis?).

6. Makroskopischer Obduktionsbefund der Hirnsektion und pathologisch-anatomische Diagnose (Abb. 1 und 2):

Bei Zerlegung des Gehirns in Frontalschnitte fällt neben der durch die Operation bedingten Blutung im linken Frontalpol, die sich durch die linke Hemisphäre bis auf Höhe des Nucl. ruber ausdehnt und große Teile der Stammganglien und des Nucl. caudatus zerstört hat, eine glasig-gelbliche Verfärbung beider Marklager auf.
Mittelhirn und Kleinhirn sind ohne Besonderheiten.
In der Medulla oblongata fällt eine glasige Verfärbung der rechten Pyramidenbahn und des gleichseitigen Corpus restiformis (Crus cerebellaris inferioris) auf.
Vorläufige Diagnose auf Grund des makroskopischen Sektionsbefundes: Ausgedehnte Blutung im Bereich der linken Großhirnhemisphäre mit Subduralblutung, Zustand nach nicht mehr frischer Operation. Hämangiom? Diffuser Markprozeß mit frontaler Betonung?

7. Ergebnis der histologischen Hirngewebsuntersuchung (Abb. 3a u. 3b):

Mikroskopisch zeigt sich, daß mit Ausnahme der erhaltenen Fibrae arcuatae das Großhirnlager weitgehend entmarkt ist. Die Gliafaserdarstellung nach Holzer zeigt im Verhältnis zur Entmarkung eine geringe Fasergliose. In den Zentralpartien beider Hemisphären trifft man nur noch auf wenige Fettkörnchenzellen sowie auf sehr locker und weit voneinander entfernt liegende gemästete Astrocyten. In den peripheren Randpartien, gewöhnlich subcortical, ist der Zellgehalt wesentlich dichter. Man trifft

Abb. 1. Fall 1: Frontalschnitt durch das fixierte Gehirn in Höhe der Stammganglien. Große frische Blutung im zentralen Marklager mit Einbezug der Stammganglien.

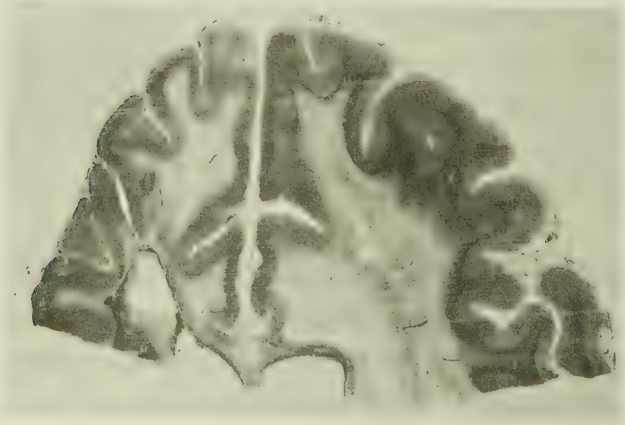
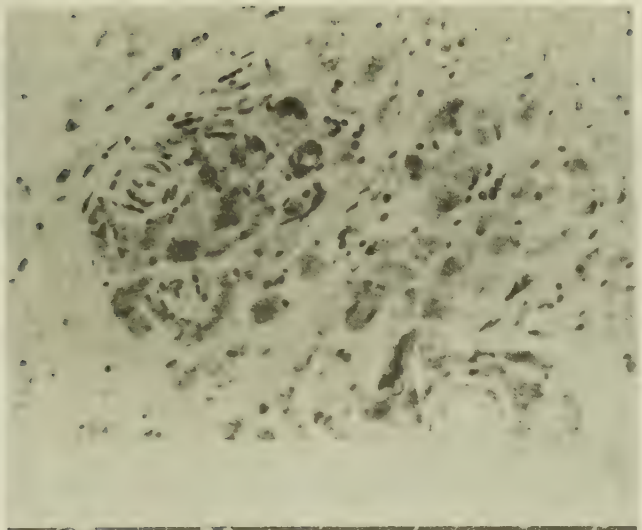
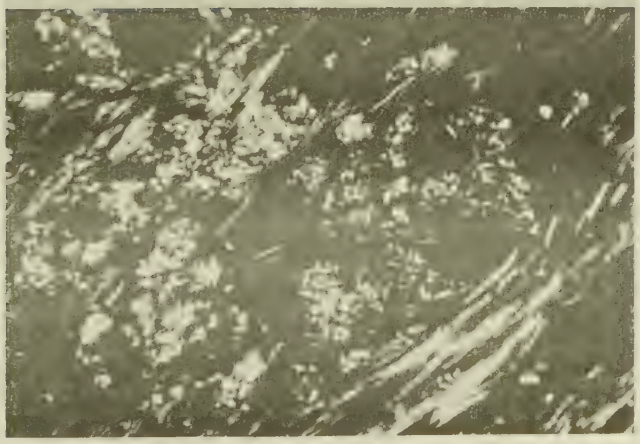


Abb. 2. Fall 1: Histologischer Schnitt durch die Großhirnhemisphären in Höhe des Balkens. Fortgeschrittene Entmarkung des zentralen Marklagers. Myelinfärbung nach Wölcke. Paraffinschnitt. 80 : 1.

3a





3b

Abb. 3a und b. Fall 1: Ausschnitt aus dem Marklager des Occipitallappens. Schaumzellenhaufen perivasculär und frei. Gefrierschnitt. Fettfärbung (Sudan III). a. Hellfeld. b. Gekreuzte Polarisatoren, Cholesterinnadeln und Gliafasern leuchten auf. 190 : 1.

hier auf sehr zahlreiche gemästete Astrocyten, auf Makrophagen und auf feinwabige Schaumzellen. Letztere zeigen eine positive PAS-Reaktion und sind zum großen Teil mit Sudanschwarz B färbbar. In diesen zelldichten Partien finden sich nicht nur vermehrte Gefäße, sondern auch zahlreiche dichte perivasculäre Infiltrate, die vorwiegend aus Lymphocyten, jedoch auch aus Plasmazellen bestehen. Während der Balken an dem Entmarkungsprozeß teilnimmt, sind die N. optici, das Striatum und Pallidum kaum betroffen. Bemerkenswert ist das Übergreifen des Prozesses auf den Thalamus, wobei sich hier häufig Schaumzellnester um Gefäße befinden, begleitet von mäßig dichten Infiltraten. An einzelnen Stellen verdichten sich die Schaumzellen, wobei zwischen ihnen kollagene Bindegewebsfasern wuchern, deren Ausrichtung häufig der ursprünglichen Markfaserrichtung folgt. Die Nervenzellzahl im Thalamus ist insgesamt reduziert. Abgesehen von den unmittelbar operationsbedingten Rindenschädigungen in der Nähe der Massenblutung finden sich keine entzündlichen Infiltrate in der Rinde und der übrigen grauen Substanz. Das Kleinhirn ist unauffällig bis auf eine Zerstörung der Körner- und Purkinjezellschicht im Bereich der Kleinhirntonsillen. Die Trypaflavinreaktion nach Holländer läßt keine Vermehrung von Cerebrosidsulfatiden erkennen, während bei Polarisation eine deutliche Vermehrung doppeltbrechender Substanzen vorwiegend um die Gefäße zu sehen war.

Diagnose: Entzündliche Sklerosierung des Hemisphärenmarkes (Schilder'sche Krankheit).

8. Ergebnis der elektronenmikroskopischen Untersuchung (Li 36) (Abb. 4-5):

Es wurde formalinfixiertes Material verwendet, das einige Wochen bzw. 1 Jahr in Formol gelegen hatte.

Bei den elektronenmikroskopischen Aufnahmen im Bereich des Corpus callosum fehlen die Markscheiden fast vollständig bzw. es finden sich

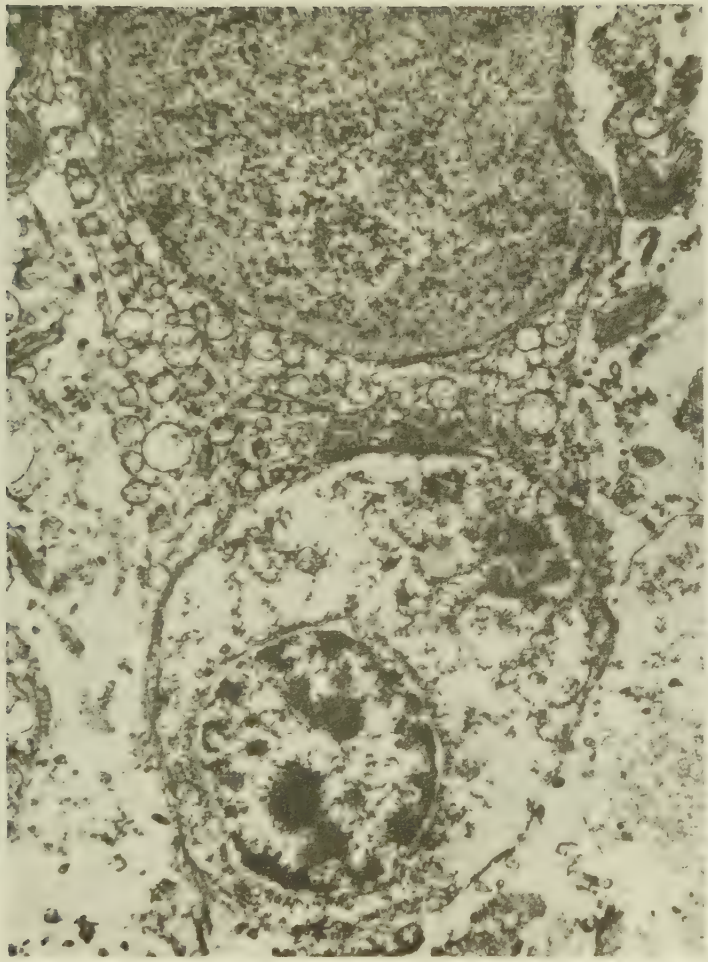


Abb. 4. Fall 1: Elektronenmikroskopische Aufnahme, occipitales Marklager. Oben Zellkern eines Astrocyten, erfüllt von punkt- und fadenförmigen Strukturen. Unten Kern eines Oligodendrocyten mit autolytischem Verlust des Kernplasmas. Neg. Nr. 9613. 18200 : 1.

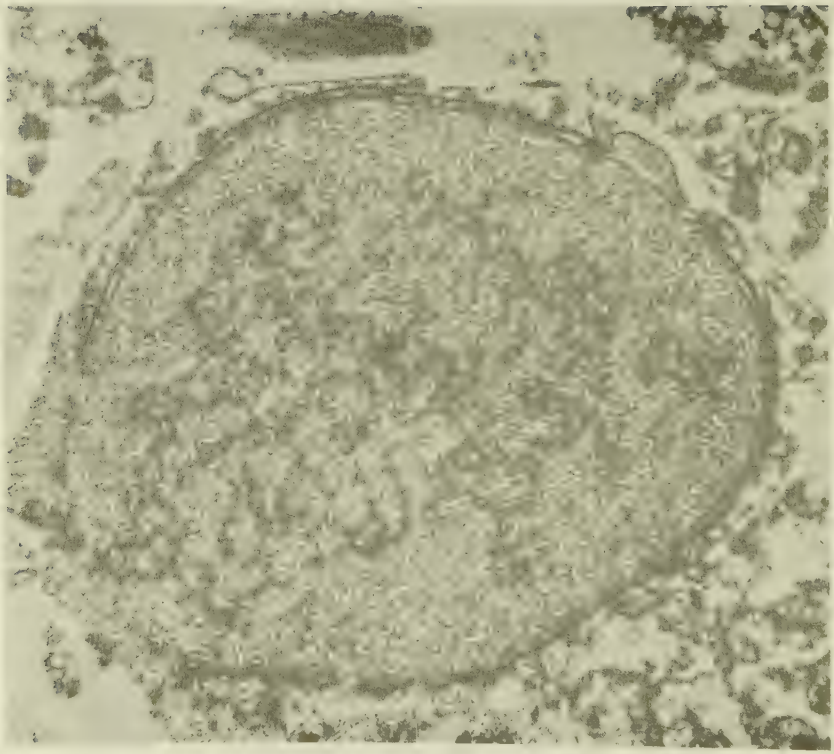


Abb. 5. Fall 1: Zellkern, vermutlich eines Astrocyten, erfüllt von virusverdächtigen fädigen Körpern, daneben Euchromatin in neanderförmigen Bändern. Neg. Nr. 9620. 42 000 : 1.

nur noch Myelinabbauprodukte, teilweise in Form doppeltkonturierter, gestreckter tubulärer Elemente. Ein Großteil des Gewebes scheint aus relativ transformierten Astrocyten und ihren Fortsätzen zu bestehen, die häufig reich an Filamenten sind. Auffallend ist die Struktur der Astrocytenkerne. Manche dieser Kerne erscheinen leer. Die Chromatinsubstanz des Nucleolus ist völlig verklumpt und geschrumpft. Im Gegensatz dazu finden sich zahlreiche Astrocytenkerne, die mit kleinen virusähnlichen Partikeln und gewundenen Filamenten ausgefüllt sind. Die Kernmembran weist häufig Ausstülpungen auf. Die virusähnlichen Körperchen sind alle von gleicher Größe (18-20 um Durchmesser). Kristalloide Muster, die durch Zusammenlagerung von Viren entstehen können, sind nicht zu beobachten. Eine Verbindung dieser Teilchen mit der perinucleären Cisterne konnte nicht nachgewiesen werden. In der Abb. 4 erkennt man einen Makrophagen, in dessen Cytoplasma Myelinreste liegen und in dessen Kern sich zahlreiche virusähnliche Teilchen befinden.

Fall Nr. 2: Walter N. geb.: 6.1.67
verst.: 24.12.69 (ES 32/70)

1. Vorgeschichte:

Walter N. wurde als 6. Kind einer kinderreichen Familie geboren. Erstes Lächeln etwa mit 8 Wochen, Stehen mit 10 Monaten und Laufen mit etwa 1 1/2 Jahren. Mit 8 Monaten kam der erste Zahn und zu Beginn des 2. Lebensjahres konnte er einzelne Worte stammeln.
Den Eltern sei aufgefallen, daß das rechte Knie beim Gehen immer nach hinten hinausschnappte.
Abgesehen von gelegentlichen Infekten habe er bis kurz vor Aufnahmetermin am 18.12.69 an keiner ernsthaften Erkrankung gelitten.
Ungefähr drei Tage vor der Aufnahme erkrankte er an einem leichten Infekt der oberen Brustwege, hatte eine gewisse Schwäche im rechten Arm und daselbst auch Greifunsicherheit.
Am Aufnahmetag klagte er über Schmerzen im rechten Bein, dann sei er plötzlich umgekippt und nicht mehr ansprechbar gewesen. Einige Stunden später habe er am ganzen Körper gezuckt, was etwa eine halbe Stunde dauerte, wobei auch die Augen verdreht gewesen seien. Anschließend sei das Kind ganz steif geworden und habe erbrochen.

2. Aufnahmebefund:

Am 18.12.69 Aufnahme in der Kinderabteilung des Kreiskrankenhauses Böblingen.
3-jähriger Pat. mit dürftigem Fettpolster, und starrer Muskulatur. Er ist bewußtlos und reagiert nur noch auf Schmerzreiz. Es besteht eine Streckstarre der Extremitäten. Die Augen sind geschlossen und die Pupillen weit. Letztere reagieren nicht auf Lichtreiz. Die Zunge ist belegt, der Rachenring gerötet und beidseits sind erbsgroße submandibuläre Lymphknoten tastbar. Lungenbefund: Rasselnde Atmung, reichlich

grobblasige RGs über allen Lungenteilen. Abdomen gespannt bei nicht vergrößerter Leber.
Es bestehen generalisierte tonisch-klonische Krämpfe, rechts besteht eine Hyperreflexie und das Babinskizeichen ist beidseits positiv, jedoch rechts deutlicher. Augenhintergrund o.B..

3. Laborbefunde:

Liquor: 2/3 Zellen, Nonne und Pandy negativ, Zucker 44 mg%
Serum: WAR und Cardiolipin negativ
Sabin-Feldmann negativ; KBR auf Toxoplasmose 1:5
Listerien - Agglutinatin und KBR negativ
Lungen - Röntgenaufnahme:
Außer leichtem Infekthilus normaler Lungenbefund - kein Anhalt für eine Miliartuberkulose
EEG: Schwere Allgemeinveränderung in Form einer generalisierten Grundaktivität mit mehrfach hohen 1-3/sec Deltawellen - Folgen und Ausprägungsmaximum bifrontal sowie bioccipital und mässig starkem rechtsseitigen Überwiegen. Während der Ableitung komatös.

3a. Biochemische Untersuchungsbefunde liegen nicht vor.

4. Verlauf:

Der Patient wurde in bewußtlosem Zustand aufgenommen. Es wurde die Verdachtsdiagnose einer Encephalitis gestellt. Näheres zum Aufnahmebefund s.u. 2.. Er erhielt noch am 18.12.69 50 mg Soludecortin und Glukose- und Tutofusininfusionen.
In den letzten Lebensstunden trat noch ein Atemstillstand auf, sodaß mit dem Pulmotor beatmet werden mußte. Exitus let. am 25.12.69.

5. Makroskopischer Obduktionsbefund der Körpersektion und pathologisch-anatomische Diagnose:

Hierzu können keine Angaben gemacht werden, da entsprechende Unterlagen nicht vorhanden sind.

6. Makroskopischer Befund der Hirnsektion und pathologisch-anatomische Diagnose (Abb. 6):

Das formalinfixierte Hirn wiegt 1260 g. Konfiguration dolichocephal. Auffallend reiche Windungsbildung an der Oberfläche, Basis unauffällig. Stauung und Blutfüllung der pialen Venen einschließlich der kleinsten pialen Venolen. Konsistenzminderung links parietooccipital mantelkantennahe. Äußerlich keine Parenchymschäden oder tumorverdächtige Bezirke. Kein Hirndruck. Basale Gefäße zart und frei von Wandeinlagerungen. Das Kleinhirn wird mit Hirnstamm vom Großhirn abgetrennt, dabei fällt die voluminöse, dachfirstartig hochgezogene dorsale Partie des Wurmes auf.

Zerlegung des Großhirns in Frontalschnitte. Bereits auf dem ersten Schnitt durch den Frontallappen fällt die graue Verfärbung der gesamten Marksubstanz auf, die U-Fasern heben sich durch die gewöhnliche weiße Farbe hervor. Die Marksubstanz ist weich, hat spongiöse, jedoch nicht zerfließliche Beschaffenheit und graue bis graurötliche Farbe. Links frontal trifft man auf drei scharf umgrenzte Blutungen in der derartig veränderten Marksubstanz. Rechts subcortical über dem Balken eine kleine frische Massenblutung. Die weiteren Schnitte ergeben eine Bluttamponade des Ventrikelsystems, ein Cavum septi pellucidi ist von koaguliertem Blut erfüllt. Die Veränderungen des Marklagers erstrekken sich durch das ganze Großhirn und umfassen in gleicher Weise temporales, parietales und occipitales Mark. Weitere umschriebene Massenblutungen finden sich in beiden temporalen Marklagern. In Höhe des Splenium corporis callosi ausgedehnte Massenblutung oberhalb des lin-

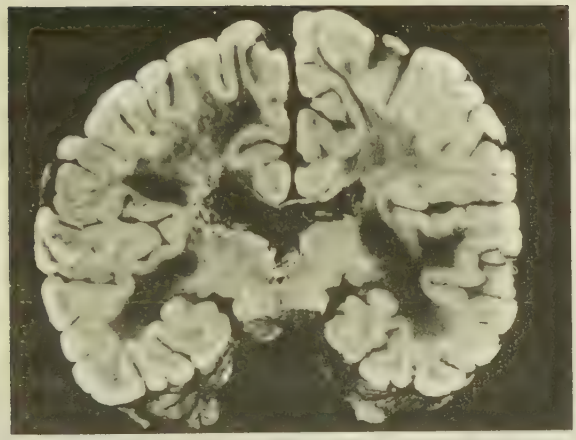


Abb. 6. Fall 2: Frontalschnitt durch das fixierte Gehirn in Höhe der Stammganglien. Mehrere frische Blutungen im Mark. Verfärbung und Substanzverlust der Marksubstanz. Bluttamponade des Ventrikelsystems.

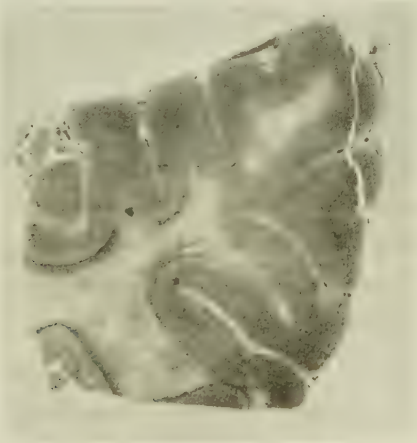


Abb. 7. Fall 2: Histologischer Schnitt durch den Frontallappen. Nahezu vollständige Entmarkung. Myelinfärbung nach Wölcke. Paraffinschnitt. 56 : 1.

ken Seitenventrikels (Hinterhorn), weitere Blutungen in den occipitalen Marklagern. Eine Blutung zwischen Balken und Dach des linken Seitenventrikels hat den Balken zum Teil durchsetzt. Die Hinterhörner des Seitenventrikels sind von einer grau-braun-rötlichen weichen Masse erfüllt, deren Natur makroskopisch nicht geklärt werden kann. In der Umgebung der Hinterhörner ist die Marksubstanz von besonders weicher, stellenweise zerfließlicher Konsistenz. Im Bereich der Occipitalpole besonders links völliger Zerfall der Marksubstanz mit Höhlenbildung. Rindenband des Großhirns unauffällig.

Die Schnitte durch das Kleinhirn mit Hirnstamm zeigen abgesehen von der bereits beschriebenen voluminösen Beschaffenheit des gesamten Kleinhirns keine Besonderheiten. Kleinhirnmark makroskopisch intakt. Der Wurm wirkt auch auf den Schnittflächen besonders breit. Blutpunkte in den Kleinhirndachkernen, Brücke und Medulla oblongata unauffällig.

Diagnose: Degenerative oder entzündliche diffuse Entmarkungskrankheit im Großhirn. Multiple frische Massenblutungen in allen Teilen des Großhirnlagers. Bluttamponade des Ventrikelsystems einschließlich Cavum septi pellucidi.

7. Ergebnis der histologischen Hirngewebsuntersuchung (Abb. 7 u. 8):

1.) Frontallappen:

Leichte fibrotische Verdickung der weichen Häute über den Konvexität. Die Leptomeninx ist verhältnismäßig zellreich, man findet verbreitet histiocytäre Elemente und Makrophagen, vereinzelt auch kleine Rundzellen. Keine entzündlichen Infiltrate. Die pialen Gefäße sind unauffällig. Das Marklager ist fein-spongiös aufgelockert, in den zentralen Abschnitten grobwabige spongiöse Desintegration der Marksubstanz bei auffällig gut erhaltener Oligodendroglia. Man findet zahlreiche reaktive, plasmareiche bis gemästete Astrocyten. Die Wände der Markgefäße sind fibrotisch verdickt, die Virchow-Robin'schen Räume erweitert und von einem Gespinst kollagener Fasern ausgefüllt. Markscheidenpräparate

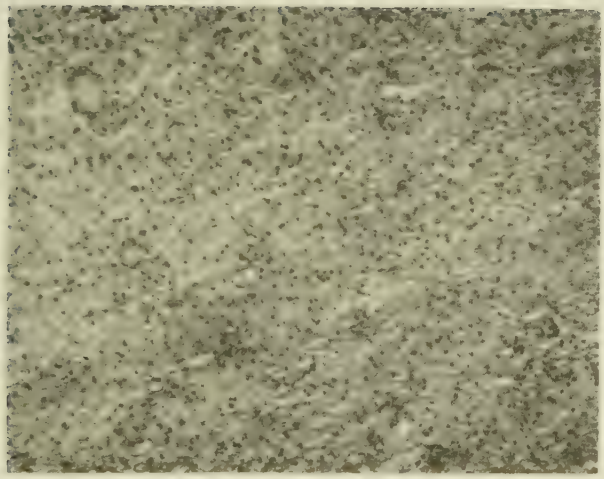


Abb. 8. Fall 2: Ausschnitt aus der Marksubstanz des Parietallappens. Hyperplasie der Oligodendroglia im Randbezirk der entmarkten Bereiche. Spongiöse Auflockerung in den zentralen Anteilen. van Gieson. 150 : 1.

zeigen die U-Fasern noch relativ gut erhalten, während im zentralen Hemisphärenmark nur noch ein lockeres Gerüst markhaltiger Fasern existiert. Die Markscheiden sind hier unregelmäßig konturiert, strekkenweise aufgequollen, an anderen Stellen im Zerfall begriffen. Man trifft auf Fettkörnchenzellen in lockerer Verteilung ohne Tendenz zur Anhäufung im perivasculären Terrain.
Der gitterförmige Plasmaleib der Zellen stellt sich bei Markscheidenfärbung im Gefrierschnitt nur als Gerüstwerk dar, der Inhalt der Maschen ist leer. Bei Färbung mit kolloidalem Sudan dagegen leuchtend orangerote Darstellung der prall mit neutralen Fetten angefüllten Gitterzellen. Die PAS-Reaktion im Gefrierschnitt verläuft an den Zellen negativ. Im Holzer-Kanzler-Präparat ist ein lockerer Gliafaserfilz in dem geschädigten Marklager zu erkennen. Die Gliafaserbildung geht von den reaktiven, vergrößerten Astrocyten aus.

2.) Parietallappen:

Die Schädigung des Marklagers ist hier weitaus deutlicher ausgeprägt, die Marksubstanz ist nur noch subcortical erhalten, während das zentrale Marklager grobspongiös aufgelockert bis vollständig zerfallen und zusätzlich von frischen Blutungen durchsetzt ist.
In den noch erhaltenen aufgelockerten Markanteilen fällt wieder der Reichtum an Oligodendrocyten auf, die Zelldichte ist häufig wesentlich höher als in normaler Marksubstanz zu erwarten wäre. Daneben verbreitet reaktive Astrocyten und massenhaft Fettkörnchenzellen, die sich in den erweiterten Virchow-Robin'schen Räumen anhäufen.

3.) Temporallappen:

Ein Schnitt durch diesen mit Ammonshorn zeigt eine frische Kugelblutung im Temporalmark, die von spongiös aufgelockertem, fast vollständig entmarktem Gewebe umgeben ist. Die subcorticale U-Faserung ist gut erhalten, hier fällt erneut der Reichtum an Oligodendrocyten auf. In der Rinde des Temporallappens verbreitet Astrocyten mit vergrößerten chromatinarmen blasigen Kernen. Im Markzusätzlich plasmareiche Astro-

7.) Medulla oblongata:

Partieller Markfaserzerfall und Gliavermehrung in den beiden Pyramiden. Leichte Auflockerung und stellenweise Rarefizierung der Markfaserung in mehreren Teilen der Medulla begleitet von leichter Vermehrung der Astroglia, besonders deutlich erkennbar im Hilus der Olivenkerne beiderseits. Vermehrung der subependymären Glia entlang der Randzone des 4. Ventrikels.

Diagnose:

Orthochromatische Leukodystrophie mit mobilem Markabbau und auffälliger Hyperplasie der Oligodendroglia. Stauung und Blutfüllung der Hirngefäße mit verbreiteter frischen diapedetischen und kleinen Massenblutungen in der geschädigten Marksubstanz. Keine Anhaltspunkte für einen entzündlichen Prozeß.

8. Ergebnis der elektronenmikroskopischen Untersuchung (Li 43) (Abb. 9a u. 9b):

Die Marksubstanz ist aufgelockert - zahlreiche Markfasern sind noch gut erhalten - einzelne Fasern zeigen Aufsplitterung der Myelinlamellen; man findet jedoch keine Myelinballen und Markabbauprodukte, keine Myelophagen. Die Axone sind intakt und die Axonfilamente distinkt darstellbar. Die erweiterten extracellulären Räume sind leer. Man findet zahlreiche Oligodendrocyten mit gleichförmigen runden Kernen - ein Teil dieser Zellen hat Kerne, die von einem dichten, feingranulären Material ausgefüllt sind (virusverdächtige Strukturen), während andere Kerne überwiegend leer sind und lediglich klumpige Heterochromatin-Aggregate entlang der Kernmembran und im Kerninneren zeigen. Die von granulärem Material erfüllten Kerne lassen Zonen höherer Dichte in unregelmäßiger Verteilung im Kern erkennen. Es liegen keine Anhaltspunkte dafür vor, daß diese Zellen sich im Stadium der Degeneration oder der Nekrose befinden.
Man findet außerdem in geringer Zahl Astrocyten mit länglichen Kernen und reichlich Gliafilamenten im Zelleib. Die Gefäßwände sind unauffällig.

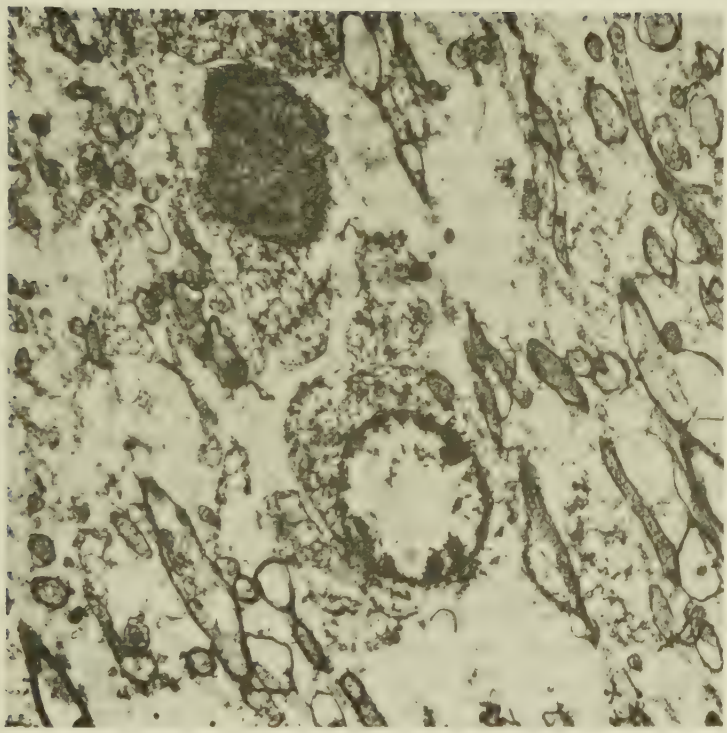


Abb. 9. Fall 2: Elektronenmikroskopische Aufnahme aus dem parietalen Marklager. Eine Gliazelle mit autolytisch aufgelöstem Kernplasma, eine andere Gliazelle mit dichten granulären Strukturen im Zellkern. Neg. Nr. 20626. 7 400 : 1.

Fall Nr. 3: Anneliese E., geb.: 19.6.1962
verst.: Februar 1968 (SN 95/68,
Neuropathol.Institut d.Univ. Bonn)

1. Vorgeschichte:

Von seiten der Familienanamnese ist auffällig, daß die Mutter des Vaters miti 52 Jahren nach achttägigem Krankheitsverlauf unter dem Verdacht auf Encephalitis verstorben ist.
Anneliese E. selber wurde durch sectio caesarea geboren wegen Eklampsie der Mutter zum errechneten Termin. Geburtsgewicht 3500 g. Neugeborenenperiode sowie statische und geistige Entwicklung bis zum Beginn des fünften Lebensjahres regelrecht. Keine Kinderkrankheiten.
Mit 4 1/2 Jahren erste Krankheitssymptome: Gangunsicherheit, rasches Ermüden beim Laufen, nächtliche Wadenschmerzen, Störungen der feinkoordinierten Handbewegungen, Verlangsamung und Verwaschenheit der Sprache, Teilnahmslosigkeit und Affektlabilität. Bis zur Aufnahme im Mai 1967, sechs Monate nach Erkrankungsbeginn langsame Progredienz der genannten Symptome und Auftreten von Schluckstörungen.
In der weiteren Vorgeschichte wird angegeben, daß zwei weitere weibliche Geschwister an einer ähnlichen Symptomatik erkrankten, sodaß ebenfalls eine Leukodystrophie vermutet wurde.
Bei der Schwester Gudrun E., die nach einem halbjährigen progredienten Krankheitsverlauf verstorben ist, liegen leider keine pathologisch-anatomischen Untersuchungsergebnisse vor.
Die andere Schwester, Ilse E., litt an einer Erkrankung ähnlicher Symptomatik und verstarb ebenfalls nach kurzer Krankheitsdauer. Auch hier liegen bedauerlicherweise keine pathologisch-anatomischen Untersuchungsergebnisse vor.

2. Aufnahmebefund:

5 Jahre altes eutrophes Mädchen mit weinerlichem Gesichtsausdruck

und deutlicher Antriebsarmut. Bei der klinischen Untersuchung kein pathologischer Befund an den inneren Organen. Neurologischer Befund: Hypertoner Muskeltonus mit gesteigerten Eigenreflexen an den oberen Extremitäten, normo- bis hypotoner Muskeltonus mit abgeschwächten Sehnenreflexen an den unteren Extremitäten.
Doppelseitige Fibularisparese. BDR rechts schwach positiv, links negativ. Pyramidenbahnzeichen beidseits positiv. Gang breitbeinig und unsicher auf dem lateralen Fußrand mit auf dem Boden schleifenden Fußspitzen. Pupillenreaktionen und Augenhintergrund normal. Kein Nystagmus. Genaue Sensibilitätsprüfung nicht durchführbar. Gelegentliches Verschlucken bei der Nahrungsaufnahme. Keine Einschränkung der Hörfähigkeit. Sprache verwaschen.

3. Laborbefunde:

BKS, Blutbild, Harn, Serumelektrophoresogramm, Rest-N, Elektrophorese und CPK normal. Serologische Untersuchungen auf Lues und Toxoplasmose negativ.
Liquorbefund: Bis auf leichte Erhöhung der a_2-Globuline bei normalem Gesamteiweiß regelrecht. Rö-Aufnahmen des Schädels und PEG ohne pathologischen Befund.
EEG: Leicht unregelmäßige Grundaktivität.
Rectumbiopsie: Keine Veränderungen an den Nervenzellen und Fasern des Plexus myentericus.
Fluoreszenzhistochemische Untersuchungen der Harnsedimente: Keine cerebrosidschwefelsäureesterhaltige Granula.

3a. Biochemische Untersuchungsbefunde:

Eine vorläufige biochemische Untersuchung der weißen Substanz formolfixierter Hirnscheiben (Dr. H.U. Benz, Institut für Neuropathologie der Universität Tübingen) ergab:
Mäßige Vermehrung der Neutralfette und der Cholesterinester, leichte

Verminderung von Cerebrosiden, Cerebrosidsulphatiden und C_{24}-Sphingomyelinen. Siehe auch Angaben unter 3a. bei Fall 1.

4. Verlauf:

Progredienz der oben erwähnten Symptome in den folgenden 9 Monaten. Im Februar 1968 Exitus letalis mit präfinal tonisch-klonischen Krämpfen. Krankheitsverlauf 15 Monate.
Klinische Verdachtsdiagnose: Leukodystrophie.

5. Makroskopischer Obduktionsbefund der Körpersektion und pathologisch-anatomische Diagnose:

Innere Organe regelrecht angelegt, keine Mißbildungen, keine Ergüsse. Blutstauung in Lungen, Leber und Milz. Todesursache: Bronchopneumonie.

6. Makroskopischer Obduktionsbefund der Hirnsektion und pathologisch-anatomische Diagnose (Abb. 10):

Die Konsistanz des unfixierten Gehirns ist höher als die Norm, sonst sind äußerlich keine Alterationen zu erkennen. Bei der Zerlegung des Organs fällt eine grau-braune Verfärbung des Marklagers auf, insbesondere im Kleinhirn, in der Commissura anterior, in beiden Occipitallappen (Abb. 2 u. 3). Die U-Fasern scheinen verschont zu sein, Rinde und Stammganglien sind unauffällig. In Hirnstamm und Rückenmark absteigende Degeneration der Pyramidenbahnen.
Diagnose: Entmarkungskrankheit.

7. Ergebnis der histologischen Hirngewebsuntersuchung (GULLOTTA et al. 1970) (Abb. 11 u. 12):

Methoden: Gefrier-, Gelatine-, Paraffin- und Celloidinschnitte, Färbungen nach NISSL, VAN GIESON, KLÜVER-BARRERA, HEIDENHAIN-

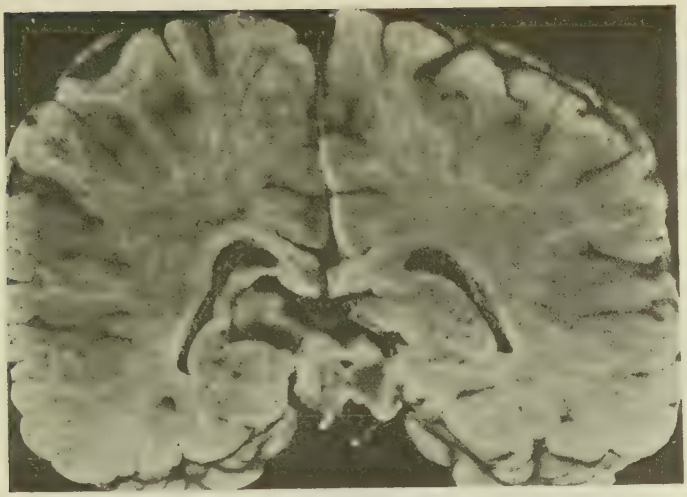


Abb. 10. Fall 3: Frontalschnitt durch das fixierte Gehirn in Höhe des Splenium corporis callosi. Der Entmarkungsbezirk betrifft beide Hemisphären. Marksubstanz grau und von erhöhter Konsistenz (reproduziert aus GULLOTTA et al., 1972).

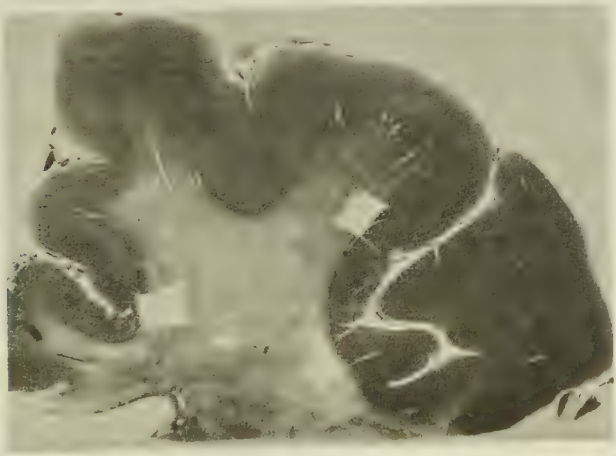


Abb. 11. Fall 3: Histologischer Schnitt durch den Frontallappen. Nahezu totale Entmarkung mit Ausnahme der U-Fasern. Färbung nach Goldner. 56 : 1.

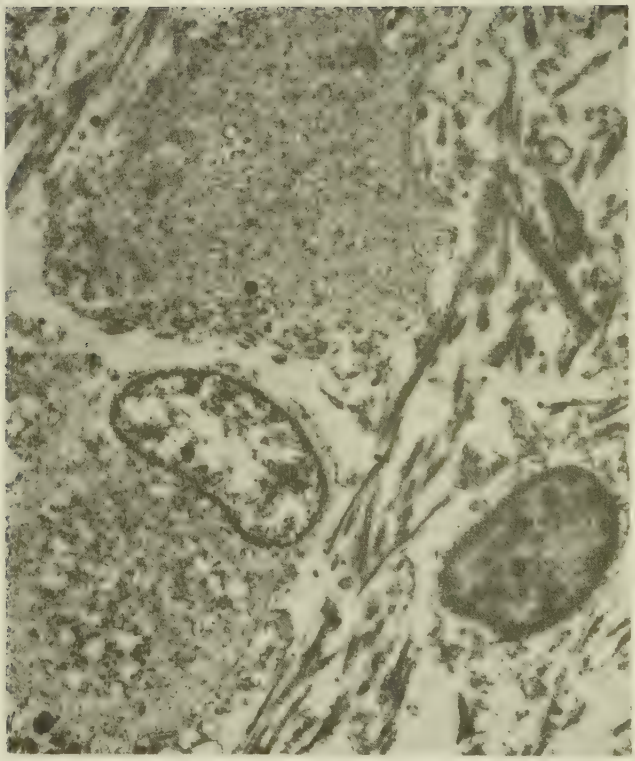


Abb. 12. Fall 3: Elektronenmikroskopische Aufnahme aus dem parietalen Marklager. Neben plasmareichen gemästeten Astrocyten mit autolytischem Zellkern ein dunkler, von granulären Partikeln erfüllter Zellkern, vermutlich eines Oligodendrocyten. Neg. Nr. 11131. 3 400 : 1

WOELCKE, KANZLER und mit Haematoxylin-Eosin. Achsenzylinderdarstellung nach BIELSCHOWSKY und nach BODIAN, Reticulinfaserdarstellung nach GOMORI.

Es liegt eine ausgedehnte, diffuse Entmarkung vor, unter Verschonung der subcorticalen U-Fasern. Stark betroffen sind die Commissura anterior, die Columnae fornicis, der Balken, die Capsula interna, externa und extrema, die angrenzenden Areale der Operculär- und Temporalregion, das Occipitalmark und am schwersten das Kleinhirn. Das Chiasma ist stärker betroffen als die Fasciculi optici, die Pallida bds. sind leicht entmarkt. Entmarkung des Brückenfußes und der Pyramidenbahnen, letztere bis zum Lumbalmark verfolgbar. Medulla: Leichte Entmarkung in den Arealen der Substantia reticularis. Die Axone sind größtenteils unverändert und insgesamt weit weniger betroffen als die Markscheiden. In den am schwersten betroffenen Gebieten (z.B. Kleinhirn) sind sie rarefiziert, vereinzelt auch geschlängelt, geschwollen oder kolbig aufgetrieben. Zahlreiche Torpedobildungen weisen auf degenerierende Purkinje-Zellen hin. Die entmarkten Gebiete weisen eine leicht diffuse, perivasculär betonte Fasergliose auf, die im Kleinhirn subcortical viel stärker als in den entmarkten Arealen ist.

Während die Oligodendroglia qualitativ und quantitativ unverändert erscheint, weisen Astro- und Mikroglia eine erhebliche Proliferation auf, die mit den Markscheidenveränderungen weitgehend übereinstimmt, an vielen Stellen jedoch über die Grenze der Entmarkung allmählich hinausgeht (z.B. Fasciculi optici, Capsula interna). Eine astrocytäre Randwallbildung ist an keiner Stelle vorhanden. Die Zellwucherung ist manchmal intensiver als die Entmarkung (z.B. Stammganglienareale) und beschränkt sich nur auf die weiße Substanz. Stellenweise erkennt man gemästete, mehrkernige Astrocyten (Commissura anterior, Capsula interna, multifokal im Centrum ovale). Hochgradie Gliawucherung in den Kernen des Brückenfußes und in den N. mediales Thalami, hier mit Nervenzellschwund und primär-gereizten Ganglienzellen. Gliawucherun-

gen leichteren Grades in beiden Pallida. Die Rinde ist intakt. Im Kleinhirn reicht die hochgradie Zellproliferation bis in die Läppchenverzweigungen mit Schwerpunkt im Hilus des Zahnkernes und proximaler Anteile der Kleinhirnschenkel. Die Kleinhirnrinde ist mit Ausnahme degenerierender Purkinjezellen unauffällig, das Zellband des Dentatus von wuchernden Gliazellen durchsetzt. Medulla oblongata: Leichte Gliaproliferation mit Betonung in den subpialen Gebieten.
In Großhirnrinde, Kleinhirn, Hirnstamm und Medulla liegen zahlreiche perivasculäre Zellmanschetten vor, die aus rundlichen, einkernigen, dicht gepackten, "epitheloid-aussehenden" Elementen mit schaumigem oder feingranuliertem Cytoplasma bestehen und in einem Netz argyrophiler Fasern eingebettet sind. Ihnen beigemischt erkennt man, sporadisch, lymphocytäre Infiltrate minimaler Ausprägung.
Die Leptomeningen sind mäßig verdickt, die Subarachnoidalräume verbreitert. Mäßige Verbreiterung der intracerebralen perivasculären Räume.
Diagnose: Orthochromatische Leukodystrophie.

8. Ergebnis der elektronenmikroskopischen Untersuchung (Li 40) (Abb. 13):

Aus dem occipitalen Marklager entnommene Gewebsstücke zeigen eine Auflockerung der Gewebsstruktur mit nahezu vollständigem Verlust von markhaltigen Nervenfasern. An ihrer Stelle finden sich plasmareiche sog. gemästete Astrocyten und reichlich Gliafilamentbündel (Gliafasern).
Zwischen den Astrocyten kommen plasmaarme Zellen mit runden oder ovalen Kernen vor. Die Zellkerne sind häufig von einem granulären bis feinfädigen Material dicht erfüllt. Der Aspekt dieser Zellkerne differiert deutlich von den hellen Astrocytenkernen, deren Bestandteil durch Autolyse zum großen Teil verloren gegangen sind. Die plasma-

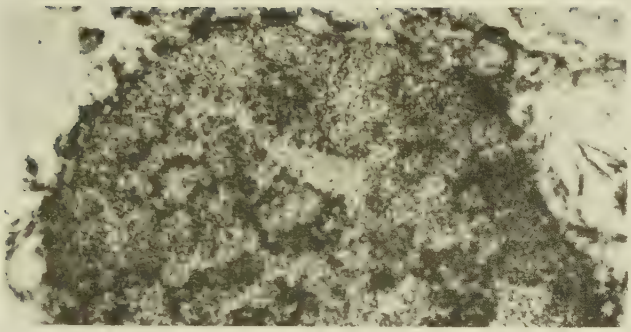


Abb. 13. Fall 3: Elektronenmikroskopische Aufnahme, stärkere Vergrößerung eines Zellkerns mit partikulärem Material, virusverdächtige Körper. Neg. Nr. 112. 12 250 : 1.

armen Zellen sind vermutlich Oligodendrocyten.

Das autolyseresistente intranucleäre Material könnte eine besondere Zustandsform des Kernchromatins darstellen. Es könnte sich aber auch um V i r u s p a r t i k e l handeln.

Fall Nr. 4: Christoph B., geb. 27.2.1965
verst. 17.4.1972 (ES 283/75)

1. Vorgeschichte:

Der Großvater väterlicherseits verstarb an Lähmungen und zunehmenden Schluck- und Sprachstörungen. Weitere Nachforschungen darüber blieben leider ergebnislos. Der Bruder Stefan B. geb. 29.11.1963, leidet nach Angaben der Universitätsklinik Göttingen ebenfalls an einer Leukodystrophie. Bei ihm sind die Familienanamnese und die progrediente neurologische Symptomatik so eindeutig, daß es sich zweifellos um eben dieselbe Erkrankung handelt, an der sein Bruder Christoph verstorben ist. Auf den Fall Stephan B. wird in der Diskussion noch ausführlich eingegangen.
Jetzt wieder zu Christoph B.. Über seine Säuglingsentwicklung und die weitere Entwicklung bis zum 7. Lebensjahr ist in den zur Verfügung stehenden Unterlagen nichts erwähnt. Es ist anzunehmen, daß keine neurologische Auffälligkeiten aufgetreten sind, da sie sonst in den vorhandenen Berichten angeführt worden wären.
Seit Dezember 1970 fiel den Eltern eine zunehmende Schwerhörigkeit auf, das Kind reagierte nicht beim Ansprechen, die Sprache wurde immer verwaschener und das rechte Auge begann zunehmend nach oben abzuweichen. Im März und April 1971 bemerkten die Eltern eine Verlangsamung im Temperament des Kindes und eine gewisse Unsicherheit beim Gehen derart, daß er häufiger anstoße oder über Hindernisse, die man normalerweise sehen könne, gestolpert sei.

2. Aufnahmebefund:

Ambulante Untersuchung in der Universitätskinderklinik Münster am 19.5. und 22.5.1971:
Bei der klinischen Untersuchung des offensichtlich schwerhörigen und verlangsamten Jungen, der aufgrund seiner unsicheren Orientierung im

Raum auch möglicherweise gehbehindert ist, ließen sich die Eigenreflexe im Bereich der unteren Extremitäten beidseits lebhaft auslösen. Babinski beidseits positiv. Der Schädel war nicht klopfschmerzhaft, NAP frei, das rechte Auge weist eine Konvergenzschwäche auf; eine eingehende neurologische Untersuchung ist erschwert durch das behinderte Hörvermögen des Kindes und konnte jedoch keine sichere Verminderung des Gleichgewichts - oder Koordinationsvermögens nachweisen.

Nun ein weiterer Aufnahmebefund vom 25.6.71 von der Kinderabteilung des Marienhospitals Osnabrück:

6-jähriger, stark retardiert wirkender Junge, zu dem sich nur wenig Kontakt aufnehmen läßt. Bulbäre Sprache, Schwerhörigkeit. Ausgeprägter Strabismus divergens rechts. Ataxie mit starker Gangunsicherheit. Beineigenreflexe gering re. betont mit angedeutet pos. Babinski. Gordon und Oppenheim neg., kein sicherer Nachweis einer Parese. Pulmo: Über allen Abschnitten vereinzelt Giemen und Brummen. Cor perkutorisch und auskult. o.B..

Christoph B. wurde dann nochmals im Februar 72 in derselben Abteilung, stationär aufgenommen mit folgendem Befund:

Der Allgemeinzustand hatte sich bei ihm gegenüber dem Voraufenthalt deutlich verschlechtert. Er war erheblich abgemagert. Eine gezielte Kontaktaufnahme war mit dem Kind nicht mehr möglich. Bei Anruf seines Namens reagierte er lediglich mit Wimmern und Weinen. Aufgrund der Hypertonie der Muskulatur war es zu erheblichen Beugekontrakturen in den Ellenbogen-, Finger-, Hüft- und Kniegelenken gekommen. Die Füße waren in Spitzfußstellung fixiert. Eine passive Streckung der Extremitäten war kaum noch möglich. Neurologisch fielen pathologisch verbreitete Reflexzonen des PSR bds. auf, nach dessen Auslösung kurze Kloni beobachtet wurden. Der Babinski war auf der li. Seite fraglich, auf der re. Seite deutlich positiv. Meningitische Zeichen fehlten. Die weiteren Sehnenreflexe waren nicht sicher auslösbar. Augenärztlicher-

seits ließ sich bei der Fundusspiegelung eine beidseitige Opticusatrophie nachweisen.

3. Laborbefunde:

Juni 1971: Gesamteiweiß und Elektrophorese im Normbereich. Virus-KBR neg.. Physiologische Aminosäurenausscheidung. Liquor: Pandy neg., 8/3 Zellen, Liquorzucker 70 mg% Blutzucker 92 mg%.

Echoencephalogramm: Gedoppeltes Mittelecho. Keine sichere Massenverschiebung objektivierbar.

EEG: Frequenzverlangsamung mit trägen Linien. Zwischenwellen occipital mit Bevorzugung auf der rechten Seite fest mit eingelagerten steilen Abläufen.

Carotisangiographie: Kein krankhafter Befund.

3a. Biochemische Untersuchungsbefunde:

Es sind keine eingehenderen biochemischen Untersuchungen des Hirngewebes durchgeführt worden.

4. Verlauf:

Erkrankungsbeginn mit 5 1/2 Jahren. Progredienz der neurologischen Symptomatik. Alle therapeutischen Bemühungen blieben erfolglos, sodaß präfinal spastische Lähmungen bis zur Dezerebrationsstarre auftraten und das Kind mit knapp sieben Jahren ad exitum kam.

Klinische Verdachtsdiagnose: Verdacht auf raumfordernden intracranialen Prozeß.

5. Makroskopischer Obduktionsbefund der Körpersektion und pathologisch-anatomische Diagnose:

Aus den Unterlagen läßt sich folgendes eruieren:

Abgesehen von dem Hirnprozeß findet sich eine ausgeprägte Muskelatrophie der unteren und oberen Extremitäten sowie der Gesichtsmuskulatur. Es bestanden Zeichen einer hochgradigen allgemeinen Anaemie. Beide Nebennieren waren atrophisch. Die übrigen pathologisch-anatomischen Befunde entsprachen den Zeichen eines zentralen Herz- und Kreislaufversagens. Anomalien oder Mißbildungen konnten nicht nachgewiesen werden.

6. Makroskopischer Obduktionsbefund der Hirnsektion und pathologisch-anatomische Diagnose

Das bereits durch zahlreiche Frontalschnitte vorsezierte Gehirn wiegt 1170 g. Soweit noch zu beurteilen, sind die weichen Hirnhäute unauffällig. Die oberflächliche Rindenbildung weist keine Mißbildungen auf. Es besteht auch keine von außen erkennbare Rindenatrophie. Auf den Frontalschnitten zeigt sich eine graubraune Verfärbung der zentralen Markanteile der Zentral-, Parietal- und Occipitalregion. Das Mark ist hier deutlich gegenüber der Norm verhärtet. Parieto-occipital wird es dagegen wieder weicher, wobei es gleichzeitig eine etwas schwammige Konsistenz gewinnt. Frontal besteht eine deutliche Konsistenzvermehrung, jedoch nicht mit einer Verfärbung verbunden. Das Ventrikelsystem ist nur mäßig erweitert. Die Ventrikelwinkel sind abgerundet. Die Rinde und die Stammganglien wirken makroskopisch unauffällig. Es besteht keine Ammonshornsklerose. Die Substantia nigra ist nur äußerst schwach pigmentiert. Schnitte durch die beiden Kleinhirnhemisphären zeigen, daß auch das Kleinhirnmark etwas graubraun verfärbt und vor allem in seinen zentralen Regionen unter Einschluß des Nucleus dentatus schwammig umgewandelt ist. Die Schnitte durch Brücke und verlängertes Mark sowie durch die verschiedenen Höhen des Rückenmarks ergeben dagegen makroskopisch keine Besonderheiten mit Ausnahme einer deutlichen Graufärbung der Pyramidenseitenstränge.

Vorläufige Diagnose: Verdacht auf diffusen Entmarkungsprozeß (metachromatische Leukodystrophie? Morbus Krabbe?).

7. Ergebnis der histologischen Hirngewebsuntersuchung und pathologisch-anatomische Diagnose (Abb. 14 u. 15):

Zahlreiche durch die verschiedensten Hirnregionen und Rückenmarkshöhen geführte Schnitte zeigen ausgeprägte, zum Teil systematisierte Entmarkungsvorgänge:

Die caudaleren Anteile der inneren Kapsel, das zentrale Marklager sowie Sehnerven und Sehnervenkreuzung und die latero-caudalen Endigungen der vorderen Commissur sind fast vollständig entmarkt. Man sieht statt dessen dichte Ansammlungen von Schaumzellen, die sich vor allem um die Gefäße sammeln und hier dicke, von kleineren Histiocyten, Lymphocyten und Lymphoidzellen bestehende Infiltrate bilden. An den Entmarkungsrändern besteht bei Anwendung von Sudanfarbstoffen eine leichte Sudanophilie. Markscheidenfärbungen zeigen eine entsprechende rauchgraue Tönung der Lipophagen auf dem Boden einer ausgedehnten Entmarkung, die lediglich die Fibrae arcuatae relativ verschont, obwohl auch diese und die intracorticalen Markfasern eine Lichtung aufweisen. Mit der PAS-Reaktion ergibt sich eine Rotfärbung am Gefrierschnitt wiederum vorwiegend an den offenbar noch frischeren Entmarkungspartien an den Herdrändern, während diese Masse der zentral im Entmarkungsgebiet liegenden Makrophagen keine oder eine nur ganz leichte PAS-Reaktion aufweist. Man sieht in den Entmarkungsgebieten reichlich gemästete Astrocyten, doch keine Globoidzellen.

Die Entmarkung ist sehr weitgehend im Bereich des gesamten Kleinhirnmarklagers, sie ist ferner in den Bracchia pontis sowie in den Tractus corticospinales durchgehend schwer ausgeprägt. Auf den Schnitten durch verschiedene Rückenmarkshöhen zeigt sich ebenfalls eine ausgeprägte Entmarkung, hier systematisiert im Bereich der Pyramidenseitenstrang- und Vorderstrangbahnen. Die dorsalen Markanteile des Fronto-Cerebralbereichs sind vom Entmarkungsvorgang weitgehend verschont. Bemerkenswert gering sind die Veränderungen in der grauen Substanz.

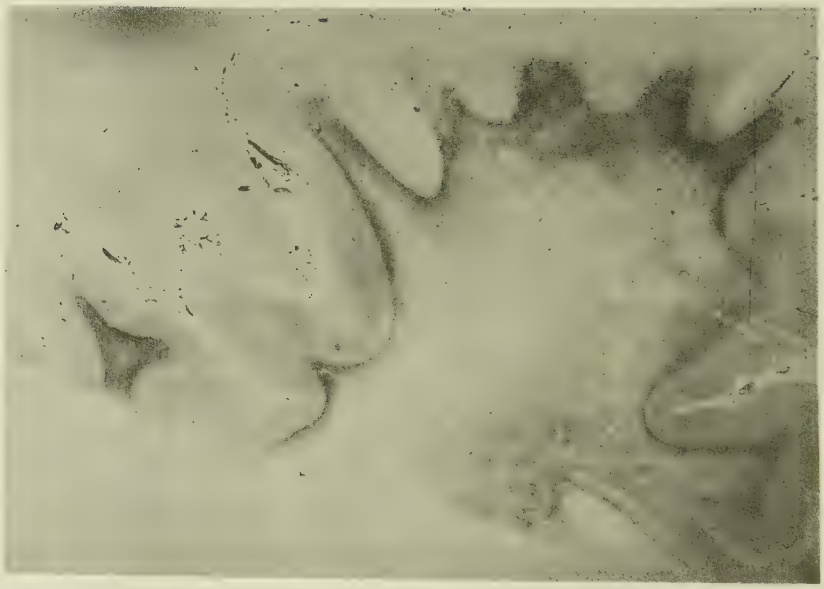


Abb. 14. Fall 4: Histologischer Schnitt durch die Großhirnhemisphären im Frontalbereich. Weitgehende Entmarkung mit Ausnahme der Markzungen und der U-Fasern. Färbung nach Klüver-Barrera. 56 : 1.

Abb. 15. Fall 4: Ausschnitt aus dem Marklager des Frontallappens. Marksubstanz von Schaumzellen durchsetzt. Perivasculäre mononucleäre Zellinfiltrate. van Gieson. 190 : 1.

Es fällt allgemein eine erhebliche Chromatinverarmung auf. Der Bestand der Nervenzellen ist aber weitgehend erhalten, soweit nicht - wie im Putamen oder an der Basis des inneren Pallidumgliedes - der Entmarkungsvorgang auch auf die graue Substanz übergreift. An den Nervenzellen sind weder Ballonierung erkennbar noch Einlagerungen pathologischer Substanzen im Sinne einer Thesaurismose. Als Hinweis auf leichte disseminierte Nervenzelluntergänge finden sich im Zellband der unteren Olive lockere Gliahäufchen, Die Nervenzellen des Ammonshorns sind gut erhalten. Im Kleinhirn besteht aber eine deutliche Lichtung der Körnerzellschicht mit Zwischenlagerung von Makrophagen.
In den entmarkten Partien besteht eine starke Auflockerung und Verarmung an Axonen.
In der Kleinhirnrinde sind keine Axon- oder Dendritenauftreibungen zu beobachten.

Diagnose:

Orthochromatische Leukodystrophie mit relativ starken entzündlichen Veränderungen. Wären auf klinischer Seite noch Zeichen der Hautpigmentation und eines Addisonismus vorhanden, so müßte die Diagnose einer Schilder'schen Erkrankung gestellt werden.

8. Ergebnis der elektronenmikroskopischen Untersuchung (Li 77) (Abb. 15, 17 a u. b):

Aufgelockerte Marksubstanz, nur noch vereinzelte markhaltige Fasern, das Gewebe besteht aus plasmareichen gemästeten Astrocyten, Fettkörnchenzellen, Gliazellen unklaren Typs und reichlich Gefäßbindegewebe mit lympho-plasmacellulären Gefäßwandinfiltraten. Auch gemästete Astrocyten und Fettkörnchenzellen sind häufig in die Gefäßwandbezirke einbezogen.
Die gemästeten Astrocyten enthalten reichlich Gliafilamente sowie lokker verstreute weitere Organellen. In einigen Zellen dieses Typs finden sich Bündel quergestreifter Filamente in sich überkreuzenden Bündeln

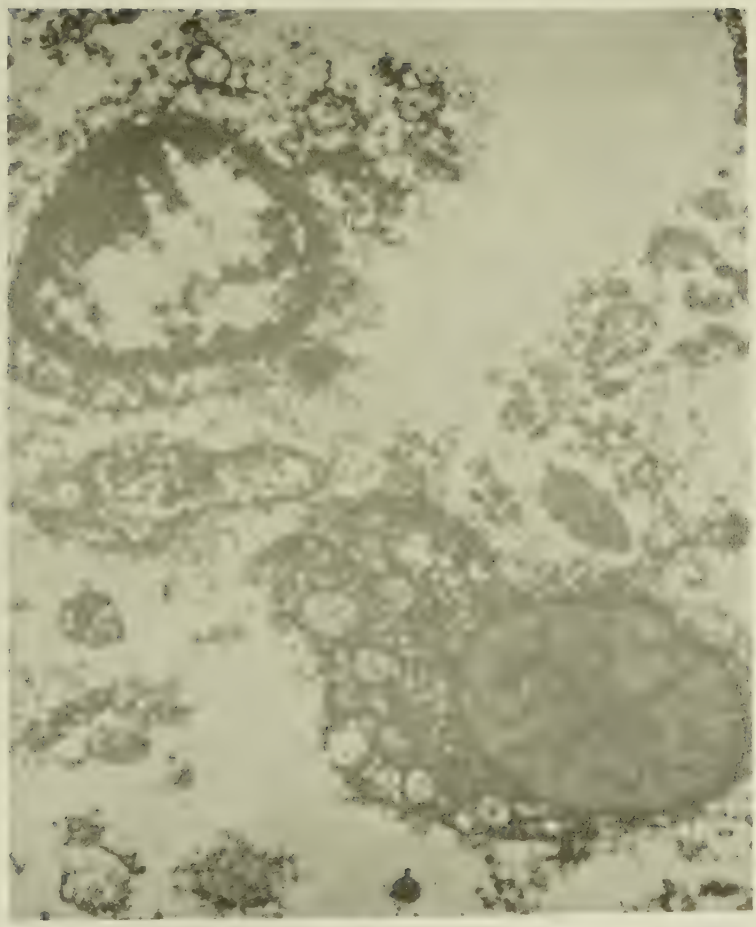
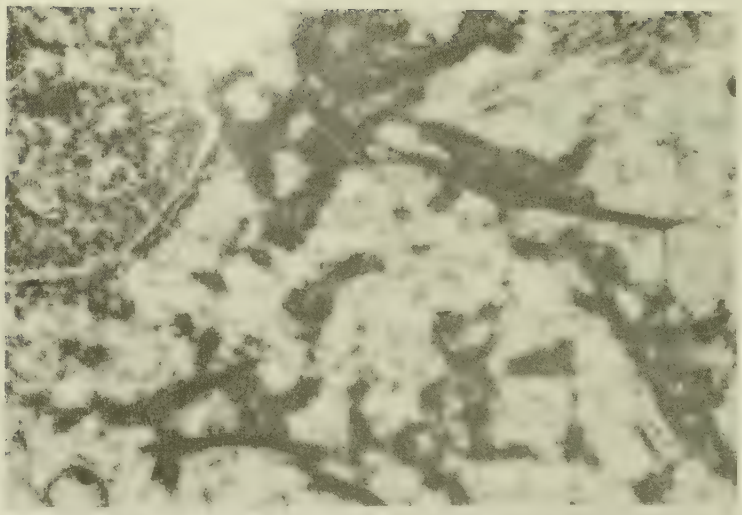


Abb. 16. Fall 4: Elektronenmikroskopische Aufnahme aus dem frontalen Marklager. Zwei Gliazellen. Der Kern der einen Zelle autolytisch verändert, im Kern der anderen Zelle (vermutlich Oligodendrocyt) granuläres, virusverdächtiges Material. Neg. Nr. 10588. 3 400 : 1.

17a



17b

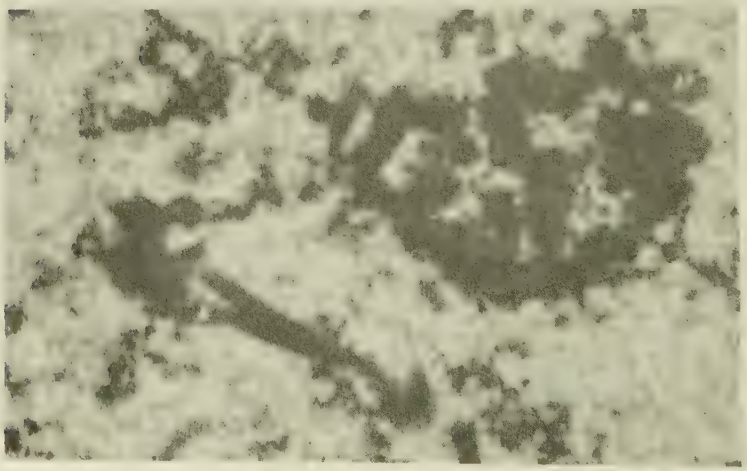


Abb. 17a und b. Fall 4: Elektronenmikroskopische Aufnahme, Ausschnitt aus dem frontalen Marklager. Teil eines gemästeten Astrocyten mit quergestreiften Filamenten, a. im Plasmaleib, b. im Zellkern. Neg. Nr. 10575/10562. 7 000 : 1.

(Fehlbildung von Gliafilamenten?). Einzelne Zellen besitzen derartige quergestreifte Fibrillen auch im Zellkern. Die Kerne der gemästeten Astrocyten fallen weiterhin durch Einlagerung eines feinfädig bis amorphen Materials zwischen dem Kernchromatin auf, sie besitzen große Nucleoli. Viele dieser Zellen sind mehrkernig, die äußeren Umrisse sind unregelmäßig, sie besitzen zahlreiche sternförmig angeordnete Fortsätze.

Die Fettkörnchenzellen haben große, rundliche Zelleiber, die von Vacuolen verschiedener Größe durchsetzt sind. Zwischen den Vacuolen befinden sich Mitochondrien und andere Organellen. Einige dieser Zellen sind von länglich-spindeligen Hohlräumen durchsetzt, möglicherweise Cholesterinnadeln. Die Zellkerne einiger Zellen dieses Typs sind von feingranulärem Material gleichförmig durchsetzt (v i r u s v e r d ä c h t i g e S t r u k t u r e n). Die Gliazellen unklaren Typs besitzen einen rundlichen bis ovalen dunklen Kern und einen relativ kleinen, einseitig orientierten dichten Plasmaleib mit zahlreichen Mitochondrien. Vermutlich handelt es sich um Oligodendrocyten. Die Kerne einiger dieser Zellen sind von einem feingranulären Material gleichförmig erfüllt; aus diesem heben sich lediglich einige noch dichtere Bezirke hervor. Es handelt sich um virusverdächtige Körperchen.

Die Gefäßwandinfiltrate bestehen aus Lymphocyten und großen, ausgereiften Plasmazellen mit reichem Ergastoplasma. Einige Plasmazellen sind zerfallen, die mit fädigem Material erfüllten, erweiterten endoplasmatischen Cisternen sind noch sichtbar. Mehrfach sind Fettkörnchenzellen und gemästete Astrocyten in den von Basalmembranen umgrenzten Gefäßwandraum einbezogen.

Diskussion

Die mitgeteilten Fälle von orthochromatischer Leukodystrophie sollen nun in ihrem Krankheitsverlauf verglichen werden; es sollen auch Ähnlichkeiten bzw. Gemeinsamkeiten des pathomorphologischen Bildes dargestellt werden.

Außer den bisher beschriebenen Krankheitsbildern liegen uns noch etliche andere in der Literatur beschriebene Fälle vor, die miteinbezogen werden sollen, um möglichst eine allgemein gültigere Aussage machen zu können, z.B. von M. BOUTEILLE: Un cas d'encéphalite périaxiale diffuse de Schilder.

Zunächst befassen wir uns mit dem Erkrankungsalter bzw. Erkrankungsbeginn:

Wir fanden in den eigenen Fällen ein Erkrankungsalter von 2 bis 9 Jahren - also im unteren Manifestationszeitraum der in der Literatur beschriebenen Fälle (2. - 54. Lebensjahr, SUZUKI et al.).

Wie lange ging nun der Krankheitsprozeß vom Beginn der ersten Symptomatik bis zum Exitus letalis?

Es kommen Krankheitsverläufe mit sehr kurzer Dauer vor, so ein Kasus mit nur 10 Tagen und zwei Fälle mit einer Dauer von wenigen Monaten. Im Durchschnitt geht der Leidensweg über zweieinhalb bis drei Jahre - bei einem Patient sogar sechs Jahre.

Weiterhin soll hier zusammengetragen werden, was es in der Vorgeschichte, d.h. bis zum Auftreten der ersten Symptomatik, an Auffälligem zu berichten gibt.

Bei dem größeren Teil der Erkrankungsfälle ist die Familienanamnese unauffällig. Bei Casus 3 litten zwei Geschwister angeblich ebenfalls an orthochromatischer Leukodystrophie. Beim Fall Christoph B. verstarb der Großvater an Lähmungen und zunehmenden Schluckbeschwerden und Sprachstörungen; eine nähere diagnostische Aussage darüber ist mangels Unterlagen nicht möglich. Ein Bruder des Christoph B. leidet an

einer Erkrankung, die von der Symptomatik her ebenfalls stark verdächtig ist auf orthochromatische Leukodystrophie.
Auch von der eigenen Vorgeschichte her kann keine definitive Aussage über ätiologische Faktoren gemacht werden. Es ist weder ein Zusammenhang mit anderen Erkrankungen noch mit Erbkrankheiten sicher nachzuweisen.
Welche Anfangssymptome traten auf?
In fast allen Fällen fielen zunächst psychische Veränderungen auf. Es werden Nachlassen der schulischen Leistung, Teilnahmslosigkeit, Abgestumpftheit, Affektlabilität, Alkoholismus, Vernachlässigung der Körperpflege und schließlich Desorientiertheit bezüglich Zeit, Ort und Identität beschrieben. Ganz allgemein führt die Erkrankung zu starken Persönlichkeitsveränderungen mit allgemeiner Demenz.
Als neurologische Frühsymptome stellen sich Krampfanfälle, Paresen der Arme und Beine, Gangunsicherheit, Koordinationsstörungen, verwaschene Sprache, gelegentlich Schwerhörigkeit und Sehverlust ein. Diese Symptome treten meistens erst nach Auftreten der seelischen Beeinträchtigungen auf und sind relativ vorübergehender Natur.
Erst nach neurologischen Auffälligkeiten kommen die Betroffenen in stat. Behandlung. Es sollen nun die pathologischen Befunde zusammengestellt werden:
Bei der Aufnahme sind die Patienten teils komatös, teils stark somnolent, andere wiederum fallen auf durch deutliche Antriebsarmut, weinerlichen Gesichtsausdruck und verwaschene Sprache. Auch Schwerhörigkeit und stark vermindertes Sehvermögen kommen vor.
Bei der neurologischen Untersuchung waren bei allen Patienten die Eigenreflexe gesteigert und positive Pyramidenbahnzeichen vorhanden. Bei einem Erkrankten bestanden eine Streckstarre der Extremitäten sowie generalisierte tonisch-klonische Krämpfe. Die Routinelaboruntersuchungen waren ohne Pathologica und die laborchemischen Liquoruntersuchungen zeigten weder eine pathologisch vermehrte Zellzahl noch auffällige Eiweiß- oder Zuckererhöhungen.

Komplementbindungsreaktionen mit verschiedenen Virustypen waren negativ.

Bei den EEG-Untersuchungen wurden meistens schwere Allgemeinveränderungen mit Deltafokus festgestellt. Einmal zeigte sich eine dominante alpha-Wellen-Aktivität.

Bei zwei der Patienten wurde eine pneumoencephalographische Untersuchung durchgeführt, wobei sich keine pathologischen Veränderungen nachweisen ließen. TSUCHIYA, NUMABE und YOKOI (1970) beschrieben einen Fall, wo das PEG eine deutliche Erweiterung der beiden Seitenventrikel erbrachte. Auch SUZUKI (1975) stellte bei einem Patienten mittels PEG krankhafte Veränderungen fest, nämlich eine Asymmetrie der Temporalhörner und einen Fülldefekt im Seitenhorn. Ein beim selben Patienten drei Jahre später durchgeführtes PEG zeigte einen Hydrocephalus mit cerebraler und cerebellärer Atrophie. Auch MULLER stellte bei einem Erkrankungsfall dieser Art eine mäßige Dilatation des linken Seitenventrikels fest; bei einem anderen Patienten fand er eine starke Ausbuchtung der atrialen Portionen des Seitenventrikels in die Hirnsubstanz mit Porencephalien in beiden Frontallappen.

Echoencephalographische Untersuchungen in den eigenen Fällen erbrachten lediglich einmal eine Verschiebung des Mittelechos um 3-4 mm nach rechts. Bei der Fundusspiegelung wurde mehrmals eine bilaterale Opticusatrophie festgestellt.

Aus differentialdiagnostischen Gründen wurden verschiedentlich serologische Untersuchungen wie die bereits erwähnte KBR auf einige Virustypen durchgeführt. Weitere serologische Tests waren WAR und Cardiolipin, Sabin-Feldmann, KBR auf Toxoplasmose, Listerien Agglutination - und KBR. Natürlich waren dann in allen Fällen nur negative Testergebnisse zu erhalten.

Auch fluoreszenzhistochemische Untersuchungen der Harnsedimente zum Nachweis einer Speicherkrankheit erbrachte keine cerebrosidschwefelsäureesterhaltigen Granula.

Auf Grund der neurologischen und laborchemischen Untersuchungen konnte also keine endgültige Diagnose gestellt werden.
Nun soll anhand einer kurzen Tabelle eine Übersicht über klinische Verdachtsdiagnose, Gehirnbefund, Histologie und elektronenmikroskopischen Befund gegeben werden.

Die histologischen Befunde sollen kurz zusammenfassend dargestellt werden.

Fall 1: Das Großhirnlager ist weitgehend entmarkt - es zeigt im Verhältnis zur Entmarkung eine geringe Fasergliose. Im Gegensatz zu den Zentralpartien der Hemisphären trifft man peripher auf einen dichteren Zellgehalt mit zahlreichen gemästeten Astrocyten, auf Makrophagen und auf feinwabige Schaumzellen, die eine positive PAS-Reaktion zeigen und mit Sudanschwarz B färbbar sind. In diesen zelldichten Partien finden sich nicht nur vermehrte Gefäße, sondern auch zahlreiche dichte perivasculäre Infiltrate, die vorwiegend aus Lymphocyten, jedoch auch aus Plasmazellen bestehen.

Fall 2: Das Marklager ist fein-spongiös aufgelockert - in den zentralen Abschnitten findet sich eine grobwabige spongiöse Desintegration der Marksubstanz bei auffällig gut erhaltener bis vermehrter Oligodendroglia. Man findet zahlreiche reaktive plasmareiche bis gemästete Astrocyten. Die U-Fasern sind noch relativ gut erhalten, während im zentralen Hemisphärenmark nur noch ein lockeres Gerüst markhaltiger Fasern existiert. In den erweiterten Virchow-Robin'schen Räumen finden sich massenhaft sudanophile Fettkörnchenzellen. Es findet sich kein Anhalt für einen entzündlichen Prozeß.

Fall 3: Es liegt eine ausgedehnte diffuse Entmarkung vor, unter Verschonung der subcorticalen U-Fasern. Die Axone sind größtenteils

unverändert und insgesamt weit weniger betroffen als die Markscheiden. Die entmarkten Gebiete weisen eine leichte diffuse perivasculäre betonte Fasergliose auf, die im Kleinhirn subcortical viel stärker als in den entmarkten Arealen ist. Die Oligodendroglia erscheinen qualitativ und quantitativ unverändert, während die Astro- und Mikroglia eine erhebliche Proliferation aufweisen, die mit den Markscheidenveränderungen weitgehend übereinstimmt. Nur geringe lymphocytäre Infiltrate.

Fall 4: Fortgeschrittene Entmarkung besonders im zentralen Marklager, in der Capsula interna und in den Sehnerven. Perivasculäre Schaumzellenhäufen, Histiocyten und Lymphocyten. In der Umgebung dieser Zellhaufen reichlich gemästete Astrocyten. Fibrae arcuatae relativ gut erhalten. Die Entmarkung ist auch im Kleinhirn, Hirnstamm und Rückenmark deutlich ausgeprägt. Keine Hinweise für Stoffspeicherung in den Nervenzellen und ihren Fortsätzen.

Besteht nun eine Übereinstimmung zwischen diesen Fällen hinsichtlich der histopathologischen Veränderungen? Gemeinsam ist allen Fällen die Entmarkung im Großhirn-, Kleinhirn- und Stammganglienbereich bei relativer Erhaltung der U-Fasern, die Gliafaservermehrung, das Auftreten von gemästeten Astrocyten und von Fettkörnchenzellen und die Verschonung der grauen Substanz. Wechselnd ausgeprägt ist die entzündliche Komponente. Sie ist in Fall 1 und Fall 4 deutlich ausgeprägt, gering in Fall 3 und fehlt in Fall 2. Eine Besonderheit von Fall 2 ist die deutliche Zunahme der Zahl der Oligodendrocyten in den Randzonen der Entmarkungsbezirke. Diese oligodendrocytäre Reaktion ist von WATERNABE u. MULLER (1962) bei diffuser Sklerose ebenfalls beschrieben worden; sie findet sich auch in den Randzonen von Multiple-Sklerose-Herden (ADAM et al. 1969). Insgesamt ist das histopathologische Bild also recht gleichförmig; alle Fälle lassen sich unter den einfachen Typ der orthochromatischen Leukodystrophien subsummie-

	Klin. Verdachts-diagnose	Makroskopischer Gehirnbefund	Mikroskopische Diagnose	Elektronenmikro-skopischer Befund
Fall 1 H.H. 13 J.	Hirntumor	Diffuser Markprozeß mit frontaler Betonung	Entzündliche Sklerosierung des Hemisphärenmarkes (Spielmeyer) Sive-Schildersche Krankheit.	Virusähnliche Partikel in Astrocytenkernen
Fall 2 W.N. 2 J.	Encephalitis Tumor	Degenerative oder entzündliche diffuse Entmarkungskrankheit im Großhirn	Orthochromatische Leukodystrophie mit mobilem Markabbau und auffälliger Hyperplasie der Oligodendroglia	Virusverdächtige Strukturen in den Oligodendrocyten
Fall 3 A.E. 6 J.	Leukodystrophie	Entmarkungsprozeß	Orthochromatische Leukodystrophie	Virusverdächtige Strukturen in den Oligodendrocyten
Fall 4 Ch.B. 7 J.	Verdacht auf raumfordernden intracraniellen Prozeß	Verdacht auf diffusen Entmarkungsprozeß (metachromatische Leukodystrophie? Morbus Krabbe?)	Orthochromatische Leukodystrophie	Virusverdächtige Strukturen in den Oligodendrocyten

ren bzw. bei Vorliegen von entzündlichen Veränderungen als diffuse Sklerose (Schilder) auffassen; die entzündlichen Zellinfiltrate erreichen allerdings in keinem der hier mitgeteilten Fälle den Grad, der in ausgeprägten Fällen von Morbus Schilder gefunden wird. Die entscheidenden Kriterien, die zur Zusammenstellung der 4 Fälle führten, sind nur elektronenmikroskopisch erkennbar. Die in Fall 1 in Astrocytenkernen in Fall 2-4 in Oligodendrocyten gefundenen virusverdächtigen 18-20 nm breiten gewundenen Filamente und Partikel entsprechen den bereits mehrfach unter verschiedenen Bedingungen und in verschiedenen Geweben gefundenen virusverdächtigen Strukturen (HAYANO et al. 1976).

Die Virusnatur der Gebilde, ist weder erwiesen noch wiederlegt. Es trifft nicht zu, daß die Strukturen nur in degenerierenden oder nekrotischen Zellen auftreten. Sie müßten dann viel häufiger gesehen worden sein. Das Nebeneinander von autolytischen "leeren" Zellkernen und den mit dem filamentären Material dicht erfüllten Zellkernen spricht für eine intravitale Veränderung. Es ist denkbar, daß diese Veränderung ihrerseits zum Zelltod führen kann und daher gelegentlich Zellkerne, die in Auflösung begriffen sind, mit diesen Strukturen beladen gefunden werden. Ob es sich um die Anwesenheit von Viruskörperchen oder um eine - möglicherweise virusbedingte - Zustandsänderung des Kernchromatins handelt, bleibt unentschieden. Bemerkenswert ist, daß in Fall 4 neben den veränderten Oligodendrocytenkernen weitere Auffälligkeiten in Astrocyten vorliegen: Kernbereich und Zellplasma enthalten spießförmige Bündel quergestreifter Filamente, die bisher nicht beschrieben wurden; auch sie können als Zeichen einer Virusinfektion aufgefaßt werden, die die Zelle zur Bildung atypischer Proteine veranlaßt. Geht man davon aus, daß die gewundenen Filamente Virionen entsprechen, dann kommen vor allem die Paramyxovirusgruppe in Betracht. Das Masernvirus beispielsweise kann als slow virus auftreten und in dieser Form die als subakute sklerosierende Panencephalitis (SSPE) bekannte Hirnerkrankung auslösen.

Es spielt möglicherweise auch bei der multiplen Sklerose eine Rolle (NORRBY et al. 1974).

Nimmt man die Anwesenheit eines slow virus an, dann wäre der unterschiedliche Ausprägungsgrad der entzündlichen Reaktionen bis zu ihrem Fehlen verständlich. Bei Vermehrung des Virus vorwiegend in den Oligodendrocyten ist die Auslösung einer Entmarkungskrankheit die logische Folge. Das meist sporadische Auftreten der Fälle wäre bei Annahme einer Slow-Virus-Erkrankung ebenfalls verständlich. Die Klärung einer Virusätiologie kann nur mit virologischen Methoden (Zellkultur, Fusionstechnik) und durch Überimpfung von Hirngewebe auf Primaten erfolgen. Bei Hirnbiopsien - die in den vorliegenden Fällen unterblieben - sollte daher bei Verdacht auf orthochromatische Leukodystrophie unbedingt eine virologische Untersuchung und Überimpfung durchgeführt werden. Auch 8-10 Stunden nach dem Tode ist die Entnahme von Hirngewebe für derartige Untersuchungen noch angezeigt und sinnvoll (TER MEULEN, persönliche Mitteilung). Wenn die Virusätiologie erwiesen ist, könnten künftig frühzeitig therapeutische Maßnahmen ergriffen werden, die allerdings nur dann Erfolg haben werden, wenn sie das Hirngewebe selbst und das betroffene Zellsystem erreichen. Die potentielle Reaktions- und Remyelinisationsfähigkeit würde in jedem Fall Therapieversuche rechtfertigen. Vielleicht ist es möglich, durch gute Zusammenarbeit zwischen dem klinisch tätigen Arzt, zwischen dem elektronenmikroskopischen Untersucher und dem Virologen eines Tages die Ätiologie dieser furchtbaren, glücklicherweise jedoch seltenen Erkrankung aufzuklären.

Zusammenfassung

Die orthochromatische Leukodystrophie ist eine sich progredient verschlechternde Entmarkungserkrankung des Großhirns mit tödlichem Ausgang innerhalb weniger Monate oder Jahre. Es wurden 4 Patienten untersucht. Die klinischen, pathologisch-anatomischen und elektronenmikroskopischen Befunde werden mitgeteilt. Die Vorgeschichte der betroffenen Patienten ist abgesehen von Masern oder Mumps, die bei einem Teil aufgetreten waren, unauffällig. Die Diagnose ließ sich erst endgültig post mortem sichern. Trotz intensiver Bemühungen ist es bisher nicht gelungen, die Ätiologie dieser Erkrankung aufzuklären.

Histologische, biochemische und verschiedene serologische Untersuchungen erbrachten in 3 Fällen das Ergebnis, daß es sich um einen entzündlichen Prozeß handelt. Elektronenmikroskopisch wurden in den von uns angeführten Erkrankungsfällen in den Oligodendrocyten und in einem Fall auch in den Astrocyten virusverdächtige Partikel gefunden. In einem Fall fanden sich zusätzlich quergestreifte Filamente in den Astrocyten. Es könnte sich also um eine durch Enzymopathie - oder durch ein Virus bedingte Erkrankung handeln.

Geht man aufgrund der neuen Erkenntnisse von einer Virushypothese aus, so ist es dringend erforderlich, auch weiterhin Hirngewebe von an orthochromatischer Leukodystrophie Verstorbenen elektronenmikroskopisch zu untersuchen. In diesem Zusammenhang wird auch auf die Entdeckung von Viruspartikeln bei der multiplen Sklerose und bei der subakuten sklerosierenden Panencephalitis hingewiesen. Übergangsfälle zwischen diffuser und multipler Sklerose sind bekannt. Möglicherweise spielen bei allen drei angeführten Krankheiten s l o w V i r e n eine wesentliche ätiologische Rolle.

Literaturverzeichnis

ADAMS, C.W.M. and S. LEIBOWITZ: Multiple sclerosis. In: The structure and function of nervous tissue, ed.by G.H. Bourne Vol. III, p. 348-349. New York: Academic Press 1969

AGUILAR, M.J., J.S. O'BRIEN and P. TABER: In: Inborn disorders of sphingolipid metabolism, ed. by S.M. Aronson and B.W. Volk, New York: Pergamon Press 1967, p. 149

BENZ, H., J. PEIFFER und W. SCHLOTE: Vortrag über 2 Fälle von Schilder'scher Erkrankung. Vortrag, 2. Int.Symp. Kinderneurologie, Prag Juni 1970

BOUTEILLE, M., G.C. GUAZZI, J.U. MARTIN, S. MASSELIN, R. HOUDART et J. DELARUE: Un cas d'encéphalite périaxiale diffuse de Schilder. Etude anatomo-clinique et ultrastructurale. Ann.path. 13, 43-68, 1968

BRUN und VOIGT: Entzündliche cerebrale Sklerose mit Nebennierenninsuffizienz. Dt.Z.Nervenheilkd. 180, 654-664, 1960

CROME, L. und M. ZAPELLA: Schilder's disease (sudanophilic leucodystrophy) in five mal members of one family. J.Neurol.,Neurosurg., Neuropsychiat. 26, 431-438, 1963

FORSYTH, C.C., M. FORBES and J.N. CUMINGS: Adrenocortical atrophy and diffuse cerebral sclerosis. Arch.dis.childhood 46, 273-284, 1971

GULLOTTA, F., G. HEYER, R. TROPITZSCH, R. HORNUS und P. CITOLER: Ungewöhnliche orthochromatische Leukodystrophien bei drei Geschwistern. Neuropädiatrie 2, 173-188, 1970

HAYANO, M., J. H. SUNG, and A.R. MASTI: "Paramyxovirus-like" intranuclear inclusions occuring in the MS in diverse unrelated conditions. J.Neuropath.exp.Neurol. 35, 287-294, 1976

JATZKEWITZ, H.: Eine neue Methode zur quantitativen Ultramikrobestimmung der Sphingolipoide aus Gehirn. Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie 336, 25-39, 1964

MUSSELIN, S., R. HOUDART et R. DELARUE: Particules d'aspect viral observées au microscope électronique dans une biopsie cérébrale d'encéphalite périaxiale diffuse de Schilder. Presse méd. 74, 2353-2354, 1966

NORRBY, E., A.A. SALMI, H. LINK, B. VANDVIK, J.E. OLSSON and M. PANELIUS: The measles virus antibody response in SSPE and MS. In: Slow virus diseases, ed. by W. Zeman and E.H. Lennette. Baltimore: Williams and Wilkins 1974, p. 72-85

PEIFFER, J.: Familial type of leucodystrophy with microcephaly and pachygyria (Norman type). Handbook Clin.Neurol. 10, 103-104, 1970

PEIFFER, J.: The pure leucodystrophic forms of orthochromatic leucodystrophies (simple type, pigment type). Handbook Clin. Neurol. 10, 105-119, 1970

SCHILDER, P.: Zur Kenntnis der sog. diffusen Sklerose (über Encephalitis periaxialis diffusa). Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie 10, 1-50, 1912

SIMMERLING, E. und H.G. CREUTZFELD: Bronzekrankheit und sklerosierende Encephalomyelitis. Arch.Psychiat.u.Nervenkrankh. 68, 217-244, 1923

SUZUKI, K., W.D. GROVER: Ultrastructural and biochemical studies of Schilder's disease. I. Ultrastructure. J.Neuropath.exp. Neurol. 34, 392-404, 1975

SUZUKI, Y., S.H. TUCKER, L.B. RORKE and K. SUZUKI: Ultrastructural and biochemical studies of Schilder's disease. II. Biochemistry. J.Neuropath.exp.Neurol. 34, 405-419, 1975

TSUCHIYA, Y. and Y.S. NUMABE: Neuropathological and neurochemical studies of three cases of sudanophilic leucodystrophy. Acta neuropath. (Berl.) 16, 353-366, 1970

ULRICH und ISLER : Sudanophile Leukodystrophie bei Knaben und Kombination mit Morbus Addinson. Nervenarzt 42, 378-382, 1971

WATANABE, I. and J. MULLER: Cavitating "diffuse sclerosis". J. Neuropath. exp. Neurol. 26, 437-455, 1967

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. W. Schlote für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Bearbeitung. Für die Überlassung der klinischen Unterlagen danke ich dem Direktor des Psychiatrischen Landeskrankenhauses Weissenau, dem Direktor der Kinderabteilung des Kreiskrankenhauses Böblingen, dem Direktor der Universitätskinderklinik Münster und dem Direktor der Neurochirurgischen Abteilung der Universität Freiburg. Für die Überlassung des Falles Nr. 2 zur Aufnahme in diese Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. F. Gullotta, Neuropathologisches Institut der Universität Bonn. Für die Überlassung der histologischen Befunde danke ich Herrn Dr. H.-U. Benz, Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen, Herrn Prof. Dr. J. Peiffer, Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen und Herrn Prof. Dr. N. Noetzel, Neuropathologisches Institut der Universität Freiburg.

Lebenslauf

Als Sohn des Maurers Josef Brisner und dessen Ehefrau Helene geb. Hotopp wurde ich, Helmut Birsner, am 21. Juli 1944 in Goslar/Harz geboren. Meine Kindheit und Schulzeit verbrachte ich vorwiegend in Mulfingen im Hohenlohekreis; nach der mittleren Reife absolvierte ich eine Verwaltungslehre und legte im Sommer 1967 die Reifeprüfung im Collegium Ambrosianum in Stuttgart-Bad Cannstatt ab. Vom Sommer 1968 bis Frühjahr 1974 Medizinstudium in Tübingen, das ich mit dem Staatsexamen am 31.1.1974 abschloß. Seitdem bin ich als Medizinalassistent bzw. Assistenzarzt in den Kreiskrankenhäusern Kirchheim/Teck und Nürtingen sowie im Tropenheim - Paul-Lechler-Krankenhaus - in Tübingen tätig.